

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-004739

(43)Date of publication of application : 08.01.2003

(51)Int.Cl.

G01N 33/53
 C12M 1/00
 C12N 15/09
 C12Q 1/68
 G06F 17/30
 G06N 3/12

(21)Application number : 2001-192146

(71)Applicant :

TAKARA BIO INC
 MITSUBISHI SPACE SOFTWARE KK

(22)Date of filing : 26.06.2001

(72)Inventor :

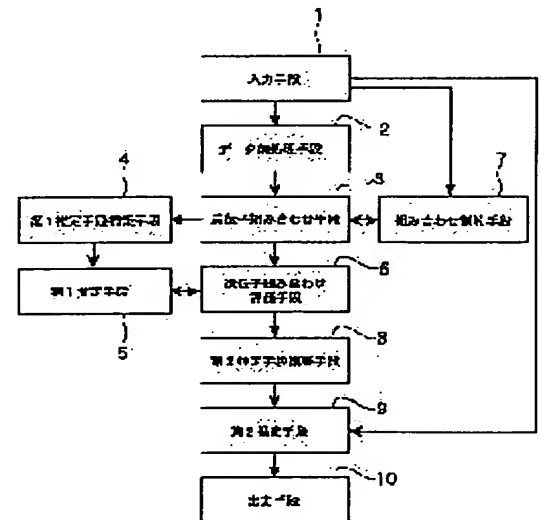
YOSHIKAWA YOSHIE
 MINENO JUNICHI
 MUKAI HIROYUKI
 ASADA KIYOZOU
 KATO IKUNOSHIN
 KAGAWA YOSHINORI
 YAJIMA SHIGEKI
 NAGANO TAKAFUMI
 YAMADA SATOSHI

(54) METHOD AND APPARATUS FOR ANALYZING GENE MANIFESTATION PROFILE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To estimate target evaluation indicator data from gene manifestation profile data.

SOLUTION: A gene combination candidate is generated, and an evaluation indicator is estimated with the use of the generated gene combination. The gene combination is evaluated on the basis of the estimation result. The generation of the gene combination is repeatedly carried out on the basis of the evaluation. The gene combination not lower than a set evaluation is obtained accordingly. A target evaluation indicator is estimated with the use of the gene combination.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

This Page Blank (uspto)

Japan se Laid-Open Patent Publication
No. 4739/2003 (Tokukai 2003-4739)

A. Relevance of the Above-identified Document

The following is a partial English translation of exemplary portions of non-English language information that may be relevant to the issue of patentability of the claims of the present application.

B. Translation of the Relevant Passages of the Document

See also the attached English Abstract.

[PROBLEMS TO BE SOLVED BY THE INVENTION]

[0008]

Generally, genetic diseases involve complex interplay of different genes, and individual gene expression data do not always show a good correlation with the evaluation index. For these reasons, it has not been possible to provide an accurate estimate with the gene expression profile data that have been selected based on correlation coefficients. That is, it has not been possible to provide a good estimate unless genes are properly selected.

[0009]

The present invention was made to solve the foregoing problems, and it is an object of the present invention to provide a gene expression profile analyzing method and a gene expression profile analyzing apparatus, with which, for the estimation of an evaluation index, genes are selected that are suitable for quantitatively estimating an evaluation index of interest from data obtained from each subject.

[0010]

[MEANS TO SOLVE THE PROBLMES]

This Page Blank (uspto)

A gene expression profile analyzing apparatus according to the present invention includes: input means for inputting data; gene combining means for combining genes; first-estimation-means constructing means for constructing means for estimating evaluation index data; first estimation means for estimating evaluation index data; gene combination evaluating means for evaluating a combination of generated genes; and output means for outputting the combination of genes and an estimation method.

[0011]

The gene expression profile analyzing apparatus further includes data pre-processing means for removing unnecessary genes or normalizing data.

[0012]

The gene expression profile analyzing apparatus further includes: means for constructing second estimation means that estimates evaluation estimation data using a combination of optimum genes; and second estimation means.

[0013]

The gene expression profile analyzing apparatus further includes combination restricting means for restricting the combination made by the gene recombining means.

[0014]

The gene combining means employs genetic algorithm.

[0015]

The combination evaluation in the genetic algorithm employed by the gene recombining means is based on an estimated error of the evaluation index data and the number of employed genes.

[0016]

As a method of changing combinations of genes in the genetic algorithm employed by the gene recombining means,

This Page Blank (uspto)

genes are adopted in substantially the same number as the genes that are rejected.

[0017]

As the second estimation means constructing means, a neural network employing error back propagation learning is used.

[0018]

A gene expression profile analyzing method of the invention includes: the input step of inputting a gene expression profile and evaluation index data of interest by converting these data into input data; the gene combination candidate generating step, in which one or more gene combinations ("gene combination groups") made up of arbitrary numbers of genes are generated; the estimation method generating step, in which an estimation method of evaluation index is generated using the gene combination groups; the estimation step, in which an estimate value of evaluation index is determined using the estimation method and the gene combination groups; and the gene combination extracting step, in which the estimate value of estimation index is used and if there is one or more gene combination groups that are closely related to the estimation index, then the gene combination groups are extracted, and in which if the estimate value that has the best evaluation in a group of estimate values for the extracted gene combination groups is below a preset value, then the procedure from the gene combination candidate generating step to the estimation step is repeated, and if not, the extracted gene combination groups and the estimation method are outputted in the output step.

[0019]

In the gene expression profile analyzing method, the input gene expression profile is normalized, and a gene expression

This Page Blank (uspto)

profile that has a small correlation with the evaluation index data of interest is removed.

[0020]

The gene expression profile analyzing method further includes the second estimation method generating step, in which an estimation method is generated that, with the extracted gene combination groups and estimation method groups outputted in the output step, estimates evaluation index data corresponding to the gene expression profile and the estimation methods. In the second estimation method generating step, an estimation method is generated, and, with the estimation method so generated, an estimate value of evaluation index data for the gene expression profile is obtained.

[0021]

The gene expression profile analyzing method further includes the gene combination restricting step, in which a restriction is placed on combinations of genes in the evaluation of the gene combination groups, using known information concerning gene functions or relations between genes, so as to change the estimate value for the evaluation index data of the gene combination groups.

[0022]

The gene combination generating method employs genetic algorithm.

[0023]

The evaluation of gene combinations is based on an estimated error of evaluation index data, and the number of employed genes.

[0024]

As the method of varying gene combinations in the genetic algorithm, genes are adopted in substantially the same number

This Page Blank (uspto)

as the genes that are rejected.

[0025]

As the second estimation method generating step for generating an estimation method used to estimate evaluation index data, an estimation method is learned using a neural network employing error back propagation learning.

[0026]

In storing the gene combination groups and the estimation method groups outputted in the manner described above, database is used in which at least the gene combinations, the evaluation index, and the estimation method for the estimation index data are stored by being associated with one another.

[0027]

Further, database is used in which the evaluation index group and the estimation method groups for the evaluation index are stored by being associated with the gene combination groups.

This Page Blank (uspto)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-4739

(P2003-4739A)

(43)公開日 平成15年1月8日(2003.1.8)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	Z 4 B 0 2 4
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 9
C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	A 4 B 0 6 3
	Z N A	G 0 6 F 17/30	1 7 0 F 5 B 0 7 5
C 1 2 Q 1/68		G 0 6 N 3/12	

審査請求 未請求 請求項の数40 O L (全 76 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001-192146(P2001-192146)

(22)出願日 平成13年6月26日(2001.6.26)

(71)出願人 302019245

タカラバイオ株式会社

滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号

(71)出願人 591102095

三菱スペース・ソフトウェア株式会社

東京都港区浜松町2丁目4番1号

(74)上記1名の代理人 100104776

弁理士 佐野 弘

(72)発明者 吉川 良恵

滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 資酒造

株式会社中央研究所内

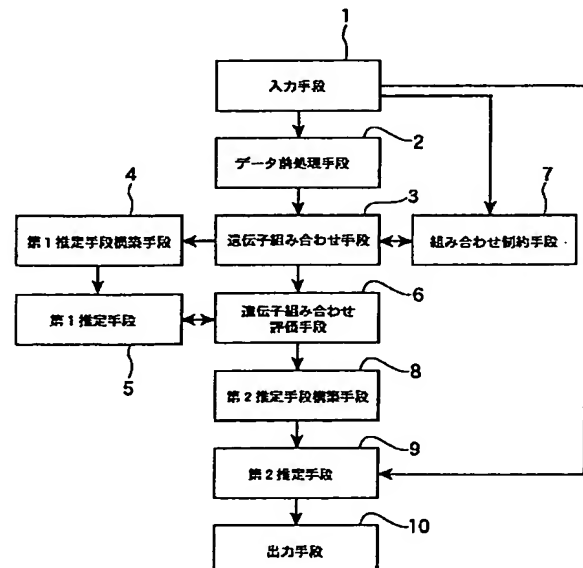
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 遺伝子発現プロファイル解析方法及び装置

(57)【要約】

【課題】 遺伝子発現プロファイルデータから注目する評価指標データを推定する。

【解決手段】 遺伝子の組み合わせ候補を生成し、生成された遺伝子の組み合わせを用いて評価指標を推定し、その推定結果に基づき遺伝子の組み合わせを評価し、その評価に基づき遺伝子の組み合わせを生成することを繰り返すことによって、設定した評価以上の遺伝子の組み合わせを求め、その遺伝子の組み合わせを用いて注目する評価指標を推定する構成にした。



【特許請求の範囲】

【請求項1】各試料における遺伝子発現プロファイルデータと注目する評価指標データとを受け取る入力手段と、入力されたデータから評価指標データ推定のための遺伝子の組み合わせ候補を生成する遺伝子組み合わせ手段と、遺伝子の組み合わせ候補の遺伝子発現プロファイルデータから評価指標データを推定する手段を構築する第1推定手段構築手段と、該第1推定手段構築手段により構築され遺伝子の組み合わせ候補の遺伝子発現プロファイルデータから評価指標データを推定する第1推定手段と、前記第1推定手段を用いて前記遺伝子の組み合わせ候補を評価し、予め設定された基準を満たしていれば組み合わせ結果を出力手段に出力し、満たしていなければ再度前記遺伝子組み合わせ手段に処理を戻す遺伝子組み合わせ評価手段と、前記遺伝子の組み合わせ結果と評価指標データを推定する推定法を出力する前記出力手段とを備え、注目する評価指標と関係の深い遺伝子を抽出し、評価指標データを推定する推定法を得ることを特徴とする遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項2】遺伝子発現プロファイルデータを正規化、及び注目する評価指標と相関の低い遺伝子発現データを取り除く処理ができるデータ前処理手段を備えたことを特徴とする請求項1に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項3】遺伝子の組み合わせ結果の遺伝子発現プロファイルデータから評価指標データを推定する手段を構築する第2推定手段構築手段と、該第2推定手段構築手段により構築され前記遺伝子の組み合わせ結果の遺伝子発現プロファイルデータから評価指標データを推定する第2推定手段とを備え、前記遺伝子の組み合わせ結果として抽出された遺伝子発現プロファイルデータを受け取り、前記第2推定手段を利用して評価指標データを推定できるように構成したことを特徴とする請求項1又は2に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項4】遺伝子の組み合わせ手段における組み合わせを制約する組み合わせ制約手段を備え、遺伝子の機能、遺伝子同士の関連に関する既知の知識を利用できることを特徴とする請求項1乃至3のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項5】遺伝子の組み合わせ手段に遺伝的アルゴリズムを用いることを特徴とする請求項1乃至4のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項6】遺伝子の組み合わせ手段に用いる遺伝的アルゴリズムで遺伝子の組み合わせを評価する指標として、評価指標データの推定誤差と採用する遺伝子数に基づく指標を用いることを特徴とする請求項5記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項7】遺伝子の組み合わせ手段に用いる遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの変化法として、遺伝子の採用と非採用を同程度変化させ、採用する

遺伝子数を大きく変化させないことを特徴とする請求項5又は6に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項8】第2推定手段構築手段として、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットワークによって推定法を学習することを特徴とする請求項4又は7記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項9】(1) 遺伝子発現プロファイルデータと評価指標データを入力するステップ、(2) 入力されたデータから遺伝子の組み合わせ候補を生成し、評価指標データを推定する方法を生成するステップ、(3) (2)で生成された方法で評価指標データを推定するステップ、及び(4) (3)で得られた遺伝子の組み合わせ候補の評価指標の推定値を用いて、評価指標と関係の深い一つ又は複数の遺伝子を抽出するステップを含む、注目する評価指標と関係の深い一つ又は複数の遺伝子の組み合わせと、評価指標データを推定する推定法を得ることを特徴とする遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項10】(1) 遺伝子発現プロファイルデータを正規化するステップ、及び(2) 注目する評価指標と相関の低い遺伝子発現データを取り除くステップを含むデータ前処理ステップを含むことを特徴とする請求項9に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項11】請求項9又は10に記載の方法を用いて抽出された、遺伝子の組み合わせと評価指標データと評価指標データを推定する推定法と遺伝子の組み合わせの遺伝子発現プロファイルデータを用いて、(1) 抽出された遺伝子組み合わせとその遺伝子発現プロファイルデータからその評価指標データを推定する推定法を生成するステップ、及び(2) (1)で生成された推定法で評価指標データを推定するステップを含む、評価指標データを推定できることを特徴とする遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項12】(1) 遺伝子の機能、遺伝子同士の関連に関する既知の知識を入力するステップ、及び(2) (1)で入力された既知の知識から遺伝子の組み合わせを制約するステップを含む、請求項9乃至11のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項13】遺伝子の組み合わせの生成方法に、遺伝的アルゴリズムを用いることを特徴とする請求項9乃至12のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項14】遺伝子の組み合わせを評価する指標として、前記評価指標データの推定誤差と採用する遺伝子の数に基づく指標を用いることを特徴とする請求項9乃至13のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項15】遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの変化法として、遺伝子の採用と非採用を同程度変化させ、採用する遺伝子数を大きく変化させないこ

とを特徴とする請求項9乃至14のいずれか1項に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項16】評価指標データを推定する推定法を生成する方法として、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットによって推定法を学習することを特徴とする請求項12又は15に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【請求項17】試料数nの被検試料における遺伝子発現プロファイルデータと、当該試料の評価指標データから評価指標データの推定に使用できる遺伝子を選択し、当該選択された遺伝子の発現データから各被検試料の評価指標データを推定する方法において、評価指標データ推定のための遺伝子の組み合わせ候補の数をn未満とし、評価指標データを推定する推定手段により得られる評価指標データの推定誤差から遺伝子の組み合わせ候補を評価する、ことを特徴とする評価指標データの推定方法。

【請求項18】請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された遺伝子、提供される評価指標データの推定法に基づいて被検試料における評価指標データを推定する方法であって、(1)被検試料における、選択された遺伝子発現プロファイルデータを得る工程、及び(2)工程1で得られた遺伝子発現プロファイルデータを前記評価指標データの推定法で処理し、被検試料の評価指標データを推定する工程を包含することを特徴とする被検試料の評価指標データ推定方法。

【請求項19】工程(1)において、選択された遺伝子発現プロファイルデータが被検試料中の遺伝子由来のmRNA量の測定から得られることを特徴とする請求項18に記載の評価指標データ推定方法。

【請求項20】mRNA量の測定がハイブリダイゼーション法又は核酸増幅法により実施される請求項19に記載の評価指標データ推定方法。

【請求項21】mRNA量の測定がDNAアレイを使用したハイブリダイゼーション法により実施される請求項20に記載の評価指標データ推定方法。

【請求項22】被検試料が被験者由来の癌病変部試料であり、評価指標データが前記被験者の予後である請求項18乃至21のいずれか1項に記載の評価指標データ推定方法。

【請求項23】請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された遺伝子、又はその断片が担体上の予め定められた領域に固定化されていることを特徴とするDNAアレイ。

【請求項24】請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された遺伝子、又はその断片にそれぞれハイブリダイズ可能なプローブを含有することを特徴とするキット。

【請求項25】請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された遺伝子、又はその断片を核酸増幅法によってそれぞれ増幅するための少なくとも1種

のプライマーを含有することを特徴とするキット。

【請求項26】被検試料における遺伝子発現プロファイルデータより当該試料に関する評価指標データを得るための装置であって、(1)請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された前記遺伝子発現プロファイルデータを入力する手段、(2)請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて提供される前記評価指標データの推定法により、前記手段(1)で得られた前記遺伝子発現プロファイルデータから被検試料における前記評価指標データを推定する手段、及び(3)前記手段(2)で得られた評価指標データを出力する手段、を包含することを特徴とする評価指標データ推定装置。

【請求項27】手段(1)が、請求項9乃至17のいずれか1項に記載の方法を用いて選択された遺伝子の発現を測定する手段を備えていることを特徴とする請求項26に記載の評価指標データ推定装置。

【請求項28】手段(1)が、選択された遺伝子、又はその断片が担体上の予め定められた領域に固定化されたDNAアレイを備えていることを特徴とする請求項27に記載の評価指標データ推定装置。

【請求項29】遺伝子組み合わせの評価に数式

$$f = \alpha f_{error} + (1 - \alpha) f_{count}$$

を用いたことを特徴とする請求項1に記載の遺伝子プロファイル解析装置。

【請求項30】遺伝子の採用、非採用の決定に数式

$$\lambda_{out} |G_{in}| = \lambda_{in} |G_{out}|$$

を用いたことを特徴とする請求項1に記載の遺伝子プロファイル解析装置。

【請求項31】遺伝子組み合わせの評価に数式

$$f = \alpha f_{error} + (1 - \alpha) f_{count}$$

を用いたことを特徴とする請求項9に記載の遺伝子プロファイル解析方法。

【請求項32】遺伝子の採用、非採用の決定に数式

$$\lambda_{out} |G_{in}| = \lambda_{in} |G_{out}|$$

を用いたことを特徴とする請求項15に記載の遺伝子プロファイル解析方法。

【請求項33】請求項1乃至22又は請求項26乃至32のいずれか1項に記載の方法又は装置により抽出された評価指標と関係の深い遺伝子発現プロファイルデータと評価指標データの推定法のデータを蓄積し、それらの中の少なくとも1つ以上の遺伝子発現プロファイルデータ及び評価指標データの推定法のデータを用いて被検試料の遺伝子発現プロファイルデータを分類する方法。

【請求項34】請求項1乃至22又は請求項26乃至33のいずれか1項に記載の方法又は装置により抽出され

た評価指標と関係の深い遺伝子発現プロファイルデータと評価指標データの推定法のデータと遺伝子の組み合わせを蓄積し、それらの中の少なくとも1つ以上の遺伝子発現プロファイルデータ及び評価指標データの推定法データを用いて被検試料の遺伝子発現プロファイルデータを分類する方法。

【請求項35】請求項1乃至22又は請求項26乃至33のいずれか1項に記載の方法又は装置を用いて選択された遺伝子と提供された評価指標データの推定法を蓄積する際に、少なくとも遺伝子と評価指標データと評価指標データの推定法を関連付けて蓄積することを特徴とするデータベース。

【請求項36】遺伝子の組み合わせに対して、評価指標データ及び評価指標データの推定法を関連付けて蓄積することを特徴とする請求項35に記載のデータベース。

【請求項37】請求項35又は36に記載のデータベースを備えていることを特徴とする請求項1に記載の遺伝子プロファイル解析装置。

【請求項38】請求項35又は36に記載のデータベースを用いることを特徴とする請求項9に記載の遺伝子プロファイル解析方法。

【請求項39】評価指標が被検試料を得た被験者の予後である、請求項1に記載の遺伝子発現プロファイル解析装置。

【請求項40】評価指標が被検試料を得た被験者の予後である、請求項9に記載の遺伝子発現プロファイル解析方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】この発明は、DNAチップ、DNAマイクロアレイで計測した遺伝子発現プロファイルデータを解析し、評価指標の推定に有用な解析方法及び解析装置等に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、病気の分類は被検試料の諸症状や病変部位の形態学的な差異によってなされていた。例えば、胃癌の場合には、癌の深達度・リンパ節転移の有無・他の臓器への転移の有無などの形態学的な所見によって胃癌の病期（ステージ）を判断していた。しかし、形態学的な違いによる分類には明確な判断基準がないことにより、しばしば不正確であり、客観的な分類が困難な場合が多い。また複数の病理診断医間で判定が異なる場合も多い。

【0003】全ての細胞はその生物の一そろいの遺伝子を持っているが、細胞の種類・時期によって発現されている遺伝子の種類・量は異なる。各細胞・組織で発現されている遺伝子の種類・量のパターンを遺伝子発現プロファイルと呼んでいる。各細胞の機能・性質はその時点で細胞内にある蛋白質の種類と分布によって決定される。従って、蛋白質の合成量を計測できる遺伝子発現ブ

ロファイルの計測から、その細胞の機能・性質を推定することが可能であると考えられる。

【0004】疾病（特に癌）によって、遺伝子発現プロファイルは正常な細胞の遺伝子発現プロファイルから大きく変化することが知られている。逆に言えば、遺伝子発現プロファイルを計測することによって、病気の状態を遺伝子発現のレベルの面から客観的に分類することが可能になると考えられる。また、病気に伴う性質（癌の転移しやすさ、手術後の予後等）も遺伝子発現プロファイルの変化から定量的に推定することが可能になると考えられる。近年、多数の遺伝子をチップ上に固定し、同時に多数の遺伝子の発現を計測できるDNAチップ・DNAマイクロアレイが開発されてきており、遺伝子発現プロファイルを計測することが可能になってきた。

【0005】DNAチップで計測された多数の遺伝子発現量の変化のデータ解析法として、自己組織化写像を用いてデータをクラスター化して分類する方法（特開2000-342299号）や特定の疾病に関するクラス分けに有効な遺伝子を相関解析から選択し、重み付け票決スキームでクラス分けする方法（特開2001-017171号）がある。また、サポートベクトルマシン（Support Vector Machine: SVM）を用いて遺伝子の分類を学習する方法がある（Proceedings of National Academy of Science USA (2000) 97, 第262頁～第267頁）。

【0006】疾病に伴う遺伝子発現プロファイルの変化を計測する場合、被検試料を多量に集めることが困難であるので、発現量の変化を計測する遺伝子の数と比較して、被検試料の数が非常に少ないという問題がある。被検試料の数が非常に少ないので、通常の統計的な手法では疾病との相関解析が困難である場合が多い。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、以上のような従来の技術では、各被検試料をクラス分けする方法はあるが、各被検試料から得られるデータから注目する評価指標（例えば、手術後の予後）を定量的に予測できないという問題点があった。定量的に予測する場合、計測した全ての遺伝子の発現プロファイルデータを用いて予測すると、不必要なデータも含まれているため推定精度が悪い、遺伝子の数に対して被検試料の数が圧倒的に少ないため推定に汎用性がないといった問題があった。

【0008】一般に遺伝子と関係する疾病においては複数の遺伝子が複雑に関係していることが多く、かつ個々の遺伝子発現データ自体と評価指標とは必ずしも高い相関を示すわけではないため、相関係数に基づいて選択した、遺伝子の発現プロファイルデータを用いた推定では精度のよい推定ができなかった。したがって、適切な遺伝子を選択しないとよい推定ができないという問題があ

った。

【0009】この発明は、以上のような課題を解決するためになされたもので、各被検試料から得られるデータから注目する評価指標を定量的に推定するための適切な遺伝子を選択し、評価指標を推定する遺伝子発現プロファイル解析方法及び解析装置等を提供することを目的とする。

【0010】

【課題を解決するための手段】この発明に係わる遺伝子発現プロファイル解析装置においては、データを入力する入力手段と、遺伝子の組み合わせを生成する遺伝子組み合わせ手段と、評価指標データを推定するための手段を構築する第1推定手段構築手段と、評価指標データを推定する第1推定手段と、生成した遺伝子の組み合わせを評価する遺伝子組み合わせ評価手段と、前記遺伝子の組み合わせと推定法を出力する出力手段とを備えたものである。

【0011】また、不必要な遺伝子を除いたり、データの正規化などを行うデータ前処理手段を備えたものである。

【0012】また、求めた最適の遺伝子の組み合わせを用いて評価指標データを推定する第2推定手段構築手段と第2推定手段を備えたものである。

【0013】また、前記遺伝子組み合わせ手段における組み合わせを制約する組み合わせ制約手段を備えたものである。

【0014】また、前記遺伝子の組み合わせ手段に遺伝的アルゴリズムを用いたものである。

【0015】また、前記遺伝子の組み合わせ手段に用いた前記遺伝的アルゴリズムの組み合わせの評価に評価指標データの推定誤差と採用する遺伝子数に基づく評価を用いるものである。

【0016】また、前記遺伝子の組み合わせ手段に用いる前記遺伝的アルゴリズムの遺伝子の組み合わせの変化法として、遺伝子の採用と非採用を同程度変化させるようにしたものである。

【0017】また、前記第2推定手段構築手段として、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットを用いたものである。

【0018】この発明における遺伝子発現プロファイル解析方法は、遺伝子発現プロファイルと注目する評価指標データを入力する入力ステップにて、入力データに変換し、次に、遺伝子組み合わせ候補生成ステップにて、任意の数の遺伝子組み合わせで構成される1つ以上の遺伝子の組み合わせ（以下、遺伝子組み合わせ群と称す）を生成し、次に、推定方法生成ステップにて生成した遺伝子組み合わせ群を用いて評価指標を推定する方法を生成し、推定ステップにて生成した推定方法と遺伝子組み合わせ群を用いて評価指標の推定値を求め、評価指標の推定値を用いて遺伝子組み合わせ抽出ステップにて評価

指標と関係の深い遺伝子組み合わせ群が1つ以上有ればそれらの遺伝子組み合わせ群を抽出し、抽出した遺伝子組み合わせ群の推定値群の中で最もよい評価があらかじめ設定した値よりよくない場合は遺伝子組み合わせ候補ステップから推定ステップまでを繰り返し、よい場合は、出力ステップにて抽出された遺伝子組み合わせ群と推定法を出力することを特徴としている。

【0019】また、入力した遺伝子発現プロファイルを正規化し、注目する評価指標データと相関の低い遺伝子発現プロファイルを取り除くことを特徴としている。

【0020】また、前記出力ステップにて抽出された遺伝子組み合わせ群と推定法群を用いて遺伝子発現プロファイルと推定法に対応した評価指標データを推定する方法を生成する第2推定方法生成ステップで推定方法を生成し、生成した推定方法を用いて遺伝子発現プロファイルの評価指標データの推定値を得ることを特徴としている。

【0021】また、前記遺伝子組み合わせ群の評価において遺伝子の機能、遺伝子同士の関連などに関する既知の知識を用いて、遺伝子の組み合わせに制約を加えて、遺伝子組み合わせ群の評価指標データ推定値を変化させる遺伝子組み合わせ制約ステップを特徴としている。

【0022】また、前記遺伝子組み合わせ生成方法に遺伝的アルゴリズムを用いることを特徴としている。

【0023】また、前記遺伝子組み合わせの評価に評価指標データの推定誤差と採用する遺伝子数に基づく評価を用いることを特徴としている。

【0024】また、前記遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの変化法として、遺伝子の採用と非採用を同程度変化させることを特徴としている。

【0025】また、前記評価指標データを推定する推定法を生成する第2推定方法生成ステップとして、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットによって推定法を学習することを特徴としている。

【0026】また、上記の方法にて出力した遺伝子組み合わせ群と推定法群を蓄積する際に、少なくとも遺伝子組み合わせと評価指標と評価指標データの推定法を関連付けて蓄積するデータベースを用いることを特徴としている。

【0027】また、前記遺伝子組み合わせ群に対して、評価指標群及び評価指標の推定法群を関連付けて蓄積するデータベースを用いることを特徴としている。

【0028】

【発明の実施の形態】〔発明の実施の形態1〕この明細書において、「遺伝子発現プロファイルデータ」とは、個々の試料、例えば組織、細胞等において発現されている複数の遺伝子の発現パターンを指し、言い換えれば遺伝子の種類とそのそれぞれの発現量（若しくは発現比率）から構成されるデータの集合体を意味する。母集団から選択された遺伝子群に関する発現パターンもこの発

明に言う遺伝子発現プロファイルデータに包含される。また、「遺伝子発現データ」とは、個々の試料における任意の遺伝子の発現量（若しくは発現比率）を指す。

【0029】この明細書に記載の「評価指標」とは、試料の性格付けに関連する任意の性質を指し、定性的な指標、定量的な指標のいずれもが包含される。この発明に使用される評価指標には特に限定はないが、例えば、疾病に関連するものでは疾病の名称、原因、進行状況、予後、余命や発症、再発、転移の可能性等が挙げられる。また、「評価指標データ」とは、各試料における特定の評価指標に関するデータを指す。すなわち、各試料が特定の評価指標に関してどのような数値を有するか、或いはどのようなクラスに分類されるかを示すデータである。

【0030】この発明において使用される試料としては、評価指標データが既知のもの、未知のもの、のいずれもが包含される。例えば、既知の評価指標データをこの発明に使用し、当該評価指標データの推定に有用な遺伝子群、並びに該遺伝子群の発現プロファイルデータから評価指標データを推定する方法を見出すことができる。また、こうして得られた推定法と評価指標データ未知の試料における遺伝子発現プロファイルデータから、当該試料に関する評価指標データを推定することができる。

【0031】図1は、この発明の実施の形態1の遺伝子発現プロファイル解析装置の構成を示すブロック図である。

【0032】図1において、1は遺伝子発現プロファイルデータと注目する評価指標データを入力する入力手段、2は遺伝子発現プロファイルデータの正規化、注目する評価指標データとの相関の低い遺伝子データの削除などを行うデータ前処理手段、3は推定に用いる遺伝子の組み合わせを選択する遺伝子組み合わせ手段、4は選択された遺伝子の発現データから評価指標データを推定する手段を構築する推定手段構築手段、5は第1推定手段構築手段4で構築された方法により評価指標データを推定する第1推定手段、6は得られた推定法があらかじめ設定した基準を満たしているかどうかを評価する遺伝子組み合わせ評価手段、7は遺伝子の機能・関連などの既知の情報により遺伝子の組み合わせに制約を設ける組み合わせ制約手段、8は得られた遺伝子の組み合わせから新たに評価指標データを推定する手段を構築する第2推定手段構築手段、9は第2推定手段構築手段8で構築された推定法により評価指標を推定する第2推定手段、10は遺伝子の組み合わせと評価指標データの推定法を出力する出力手段である。

【0033】ここで、この発明の態様として入力には、手術で摘出された器官の癌患部試料と正常と判断された部位試料との各遺伝子の発現比率をDNAマイクロアレイで計測したデータ（発現プロファイルデータ）を用いた。また、被検試料の注目する評価指標として、その被

検試料を得た被験者の予後の存命月数を用いた。但し、存命月数が60ヶ月（5年）以上は該癌における影響はないものとして60ヶ月として取り扱う。第1推定手段構築手段4と第2推定手段構築手段8、第1推定手段5と第2推定手段9は同じ手段を用いてもよいし、違う手段を用いてもよい。

【0034】なお、上記の癌患部試料と正常部位試料における遺伝子発現プロファイルデータと評価指標データである存命月数は、この発明に使用される遺伝子発現プロファイルデータ、及び評価指標データのそれぞれの一例であり、この発明を何ら限定するものではないのは当然であり、目的の評価指標データを推定するために使用できる被検試料の遺伝子発現プロファイルデータ、評価指標データであればよい。

【0035】次に、この発明の実施の形態1に係る遺伝子発現プロファイル解析装置の使用方法について説明する。

【0036】使用方法の手順は、図8のフローチャートの通りであるので、図8を用いて説明する。まず、入力ステップS1に各被検試料の遺伝子の発現プロファイルデータと評価指標データである予後の存命月数を入力する。

【0037】次に、データ前処理ステップS2で、遺伝子発現プロファイルデータの正規化、不必要なデータの削除などを行う。この前処理は入力されたデータに基づき適切な方法を選択することができる。

【0038】次に、遺伝子組み合わせ候補生成ステップS3で遺伝子の組み合わせを生成する。この実施の形態1では、遺伝的アルゴリズムを用いて遺伝子の組み合わせを生成する。遺伝的アルゴリズムでは、複数の組み合わせを生成し、その組み合わせの評価を行い、基準を満たす組み合わせが得られるまで探索を行う。基準を満たさない場合は、遺伝子の組み合わせの選択・交叉を行い、新たな遺伝子の組み合わせを生成し、評価・選択を行う。

【0039】遺伝子の組み合わせを表現する方法として、図2のようなビット列を用いた。DNAアレイで計測した各遺伝子に対応したビットを設け、そのビットが1である場合、その遺伝子を遺伝子の組み合わせに採用し、0である場合採用しない。このようなビット列を複数個用意し（ビット列のセット）、遺伝的アルゴリズムでビット列の生成・評価を行い、注目する評価指標データ（この実施の形態1では予後の存命月数）を推定するのに適切な遺伝子の組み合わせを探索する。

【0040】第1回目のビット列のセットの生成では、ランダムに各ビット列を生成する。2回目以降のビット列のセットの生成では、前回のビット列のセットを基に次のような方法で、ビット列のセットを生成する。ビット列に対する評価が最も高いいくつかのビット列はそのまま残す。残りのビット列は、前回のビット列のセット

11

の中から任意の2つのビット列を選択し、交叉によって新たなビット列を生成する。ここでの交叉は、各ビット毎にどちらのビット列のビットを選択するか決める一様交叉を用いる。交叉によって生成したビット列にさらに突然変異を加えて、新たなビット列を生成する。ここで、各ビットをランダムに反転させるような突然変異を*

を0に変える確率 λ_{out} と0を1に変える確率 λ_{in} とに分けて突然

12

*行くと、1の数が約半数になるように変化してしまう。
【0041】この発明の課題では、遺伝子の採用数は入力された遺伝子数の半数より非常に少なくないと推定の汎用性が小さいと考えられるので、採用数が多いビット列は評価が低い。そこで、突然変異の前後でビット列における1の数が大きく変化しないように、1

変異率を設定するようにした。この2つの確率間に数1 ※【数1】

を満たすような関係を導入することによって、1の数を10大きく変化させないようにできる。

【0042】

※

ここで、 G_{in} は採用する各遺伝子の発現比率、 G_{out} は予後の存

命月数、 α_i は係数を表す。

★【0044】

【0043】次に、第1推定方法生成ステップS4で各遺伝子の組み合わせ毎に推定方法を構築する。推定方法として、採用した遺伝子の重み付き線形和による推定である数2を採用した。

【数2】

$$y = \sum_i \alpha_i x_i$$

★

ここで、 x_i は採用する各遺伝子の発現比率、 y は予後の存命月数、 α_i は係数を表す。

【0045】次に、第1推定ステップS5で予後の存命月数を推定する。最小2乗法により予後の存命月数を推定するための係数を推定する。

☆求めた推定法によって推定した予後の存命月数の誤差と採用した遺伝子数の2つの観点で遺伝子の組み合わせを評価した。

【0046】次に、遺伝子組み合わせ評価ステップS6で各遺伝子の組み合わせの評価を行う。推定方法S5で☆

【0047】

存命月数の予測値と実際の値との平均誤差 \bar{e} に基づく評価

は数3で行った。

30◆

【0048】

【数3】

$$f_{error} = \left(-\frac{\arctan(a(\bar{e} - b))}{\pi} + \frac{1}{2} \right)^c$$

◆

ここで、 f_{count} は平均誤差 \bar{e} に基づく評価、 a 、 b 、 c は定数である。図3は数3のグラフの一例を示す。図3のような評価関数により、望ましくない遺伝子の組み合わせを効果的に排除し、有望な組み合わせを幅広く受け入*

*れることが可能になっている。

【0049】

また、採用している遺伝子数 $|G_{in}|$ に関する評価は数4で行った。

【0050】

※ ※【数4】

$$\begin{aligned} f_{count} &= 0 & \text{if } |G_{in}| = 0 \text{ or } n_{sample} \leq |G_{in}| \\ &= 1 - (1-s) \frac{|G_{in}|}{\hat{G}_{in}} & \text{if } 0 < |G_{in}| < \hat{G}_{in} \\ &= s \frac{n_{sample} - |G_{in}|}{n_{sample} - \hat{G}_{in}} & \text{if } \hat{G}_{in} \leq |G_{in}| < n_{sample} \end{aligned}$$

ここで、 f_{count} は遺伝子数 $|G_{in}|$ に関する評価、 n_{sample} は全被検試料数、 s 、 \hat{G}_{in} は定数である。

【0051】図4は、数4の説明図である。数4は、遺伝子の数に対して被検試料の数が圧倒的に少ないため採

※用する遺伝子数が多くなると推定に汎用性がなくなってしまう

うという問題は、少なくとも採用遺伝子数が予め設定する \hat{G}_m

より小さくすることにより解決されることを見出し、こ※ ※の発

明においては \hat{G}_m を被検試料数未満、好ましくは充分に小さく

することにより解決した。

★の組み合わせを評価する。組み合わ

【0052】数3、数4の評価を組み合わせて各遺伝子★

せは、数5のように f_{error} と f_{count} との加重平均により決定する。

こうすることにより α の調整により推定誤差と採用遺伝子数

とのバランスを図ることができ、被検試料の数が極端に少なく推定誤差をある程度犠牲にする必要がある場合などに対話的に遺伝子を抽出することができる。

☆【数5】

$$f = \alpha f_{error} + (1 - \alpha) f_{count}$$

【0053】

☆

次に、遺伝子組み合わせ抽出ステップS7で、数5で求めた f

を用いて遺伝子組み合わせ群を抽出する。遺伝子組み合◆ ◆わせ

群は f が十分大きい値となった遺伝子組み合わせの集合である。

【0054】次に、遺伝子組み合わせ制約ステップS8で、抽出された遺伝子組み合わせ群の中で制約条件を満たしているものを抽出する。遺伝子の機能や遺伝子同士の間連などに関する情報を利用できるならば、遺伝子組み合わせ制約ステップS8でその情報を入力し、遺伝子*

※の組み合わせにおける制約条件を生成する。既知の知識は、複数遺伝子の同時利用、同時利用禁止などの制約として表現する。すなわち、遺伝子組み合わせ候補生成ステップS3で説明した図2のビット列で遺伝子の組み

合わせを表現すると、通常 n 個の遺伝子に対応するビット列は長さ n のビット列として表現され 2^n 通りの組み合わせが考えられるが、既知の知識からその内 $p < 2^n$ 通りの組み合わせを考慮するだけでいいことがわかっている場合、長さ n のビット列の代わりに $\log_2 p$ 以上で最小の整数だけの長さのビッ

ト列を用いる。こうすることにより、遺伝的アルゴリズムの探索空間を小さくできると同時に、既知の知識を推定に役立つ部分ビット列として効果的に利用することができる。

【0055】遺伝子組み合わせ評価ステップS6で求めた各遺伝子の組み合わせの評価を比較し、最もよい評価があらかじめ設定した値よりよければ、遺伝子の組み合わせの選択を終了し、第2推定方法生成ステップS9に移る。設定した値以上の遺伝子の組み合わせがなければ、遺伝子組み合わせ候補生成ステップS3に戻って遺伝子の組み合わせの生成・推定・評価・選択を繰り返す。

【0056】次に、第2推定方法生成ステップS9では、求めた最適な遺伝子の組み合わせを用いて予後の存命月数を推定する手段を構築する。第1推定方法生成ステップS4で用いた線形多項式を採用してもよいし、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットワークを採用し

てもよい。ニューラルネットワークを用いる場合、予め相関の高い遺伝子の組み合わせに絞込んだ上で学習することができるため、被検試料データが少ないことに起因する過学習を防ぐことができると期待される。

【0057】次に、第2推定ステップS10では、採用した推定手段を用いて予後の存命月数を推定する。線形多項式の場合には、最小2乗法を用いればよいし、ニューラルネットワークの場合には誤差逆伝播学習則を用いて係数を学習する。

【0058】最後に出力ステップS11から、求めた最適な遺伝子の組み合わせ群と予後の存命月数の推定法を出力する。すなわち、求めた遺伝子の発現プロファイルデータから、求めた推定法により予後の存命月数を推定することができる。

【0059】図5は、予後の存命月数との相関係数の大きい順に選んだ25個の遺伝子を用いて予後の存命月数を線形多項式を用いて推定した結果である。予後の存命

月数の誤差の平均値は10.7ヶ月であり、よい推定はできなかった。

【0060】図6は、この発明で求めた最適な遺伝子の組み合わせの一例で推定した結果である。予後の存命月数の誤差の平均値は2.6ヶ月であり、精度のよい推定ができた。

【0061】この発明により一度求めた、最適な遺伝子の組み合わせ群と予後の存命月数の推定法をデータベースに蓄積することにより、入力される遺伝子発現プロファイルを経過とともに増加させることができ、例えば、第2推定方法生成ステップS9の学習効果を高めることができ、データの蓄積が進めば、少量のデータで精度の高い評価指標の推定値を得ることが可能になる。

【0062】また、一度データベースに蓄積した遺伝子組み合わせ群と存命月数に代表される評価指標の推定法のデータの再利用方法として、特に限定するものではないが、例えば、小型のパーソナルコンピュータにインストールし、ヒトを含む生物の生体内環境、例えば分化、成長、老化、代謝のモニタリング、疾病の診断等が挙げられる。

【0063】上記のような、この発明により選択された遺伝子の発現プロファイルを測定する態様としては、特に限定するものではないが、例えば、被検試料中で発現されている前記遺伝子由来のmRNA量の測定が挙げられる。mRNA量の測定方法には、適切なプローブを使用するハイブリダイゼーション法やRT-PCR法に代表される核酸増幅法を利用することができるが、これらに限定されるものではなく、公知のmRNA定量方法のいずれもが使用できる。同時に複数のmRNA種の定量を行う観点からは、前記遺伝子又はその断片が担体上に固定化されたDNAアレイを使用したハイブリダイゼーション法が好適である。ここでDNAアレイとは、1以上のDNA分子種がそれぞれ担体上のあらかじめ定められた領域に固定化されたものを称する。当該DNAアレイに使用される単体には特に限定はなく、例えば、平板上、膜状、テープ又はひも状、粒子状の担体を使用できる。粒子状単体を使用したアレイとしては、個々のビーズに特定のDNA分子種が固定化されたマイクロビーズアレイが例示される。また、固定化されたDNAと試料中の核酸とのハイブリッドの形成を直接検出する手段、例えばハイブリッド形成の有無を電気信号として出力する手段を備えたDNAアレイであってもよい。

【0064】さらに、この発明は、上記のように選択された遺伝子の発現プロファイルの測定に有用なDNAアレイ並びにmRNA量測定用のキットを提供する。この発明のDNAアレイは、上記のようにこの発明により選択された遺伝子、又はその断片が担体上のあらかじめ定められた領域に固定化されたものである。また、この発明のキットは選択された遺伝子から転写されるmRNAをそれぞれ定量可能なものであり、この発明により選択

された遺伝子、又はその断片にハイブリダイズ可能なプローブを含むキット、並びに前記遺伝子、又はその断片を核酸増幅法によって増幅するための少なくとも1種のプライマーを含むキットが例示される。これらのキットは、ハイブリダイゼーション、又は核酸増幅方法を実施するための試薬類をさらに含むものが好適である。

【0065】試料に関する評価指標データを得るための装置もこの発明により提供される。該装置は下記手段：

(1)この発明の遺伝子発現プロファイル解析方法を用いて選択された遺伝子の発現プロファイルデータを入力する手段、(2)この発明の遺伝子発現プロファイル解析方法を用いて提供される評価指標データの推定法により、手段(1)で得られた遺伝子発現プロファイルから被検試料における評価指標データを推定する手段、及び(3)手段(2)で得られた評価指標データを出力する手段。

【0066】を備えていることを特徴とする。

【0067】ここで、手段(1)としては、さらに前記の方法を用いて選択された遺伝子の発現を測定する手段を備えていてもよく、例えば前記この発明により選択された遺伝子、及びその断片が担体上の予め定められた領域に固定化されたDNAアレイを備えたものが例示される。この場合、DNAアレイ上でのハイブリダイゼーションを実施するための装置、試料由来の核酸とハイブリダイズしたDNAを検出するための装置をさらに備えたものが好ましい。手段(3)としては、評価指標データをディスプレイ上、印刷物、及び/又は磁気若しくはその他の記憶手段を備えた記憶媒体上に出力可能なものが挙げられる。

【0068】この発明は、以上説明したように構成されているので、以下に示すような効果を奏する。

【0069】データを入力する入力手段と、遺伝子の組み合わせを生成する遺伝子組み合わせ手段と、評価指標データを推定するための手段を構築する第1推定手段構築手段と、評価指標データを推定する第1推定手段と、生成した遺伝子の組み合わせを評価する遺伝子組み合わせ評価手段と、遺伝子の組み合わせと推定法を出力する出力手段とを備えることにより、適切な遺伝子の組み合わせを選択することができ、注目する評価指標データを推定する推定法を得ることができる。

【0070】また、不必要な遺伝子を除いたり、データの正規化を行うデータ前処理手段によりデータの前処理を行うことにより、効率よく遺伝子の組み合わせの生成・推定・評価を行うことができる。

【0071】また、求めた最適な遺伝子の組み合わせを用いて評価指標データを推定する第2推定手段構築手段と第2推定手段を備えることにより、よりよい推定を得ることができる。

【0072】また、遺伝子組み合わせ手段における組み合わせを制約する組み合わせ制約手段を備えたことによ

り、既存の遺伝子の機能や遺伝子同士の関連などに対する知識を利用することができ、より必然性の高い推定法を得ることができる。

【0073】また、遺伝子組み合わせ手段に遺伝的アルゴリズムを用いることにより、効率よく最適な遺伝子の探索を行うことができる。

【0074】また、遺伝子組み合わせ手段に用いる遺伝的アルゴリズムの評価に、評価指標データの推定誤差と採用する遺伝子数に基づく評価を用いることにより、推定誤差が小さく汎用性のある推定を得ることができる。

【0075】また、遺伝子組み合わせ手段に用いる遺伝的アルゴリズムの遺伝子の組み合わせの変化法として、遺伝子の採用と非採用を同程度変化させるようにしたので、不必要な変化を減少させ、効率よく最適な遺伝子の組み合わせを探索できる。

【0076】また、第2推定手段構築手段として、誤差逆伝播学習を用いたニューラルネットを用いたので、より精度の高い推定法を得ることができる。

【0077】この発明の遺伝子発現プロファイル解析装置を使用して、目的とする評価指標データを得るために最適な遺伝子の組み合わせを探索し、同時に、選択された遺伝子の発現プロファイルデータから個々の試料における評価指標データを推定するための推定方法を構築することができる。この発明を利用する態様としては、特に限定するものではないが、例えばヒトを含む生物の生体内環境、例えば分化、成長、老化、代謝のモニタリング、疾病の診断等が挙げられる。

【0078】例えば、ヒトの疾病の診断や治療法の選択においては、当該疾病の特徴を分子レベルで把握することが有用である。各種の疾病には多数の遺伝子の発現変動が起こっているが、当該変動はその原因、病状、或いは個体差によってそのパターンが異なる。すなわち、いくつかの遺伝子の発現プロファイルデータは各個体における疾病の性格や病状を反映しており、その解析によって診断、治療に有用な評価指標に関するデータを得ることが可能である。前記評価指標としては、例えば、疾病の名称、タイプ、原因、進行状況、予後、余命、薬剤に対する感受性やその副作用、発症、再発、転移の可能性等がある。この発明により、これらの評価指標の推定に有用な遺伝子の選択、並びに評価指標データの推定法を効率よく、かつ高い精度で得ることができる。また、疾病を有していない個体においても、適切に選択された遺伝子の発現プロファイルから健康状態や各種疾病の発症の可能性を評価指標として得ることができる。

【0079】このような解析が有用な疾患としては、特に限定するものではないが、例えば、癌、糖尿病、肝疾患、循環器疾患（心筋梗塞、脳血管障害等）、高血圧、遺伝性疾患、感染症等が挙げられる。また、寿命、肥満、禿頭等の評価指標データを得ることもできる。

【0080】上記の他、生理活性物質の探索や薬物代謝

の研究など、生物学、分子生物学、医学、薬学領域における基礎研究にもこの発明を利用することが可能である。

【0081】

【実施例】以下、この発明を実施例をもって更に具体的に説明するが、この発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0082】【実施例1】 癌関連遺伝子搭載DNAチップの作製と胃癌検体における遺伝子発現プロファイルの解析

(1) 胃の癌化により発現が変化する遺伝子由来cDNAの単離

胃の癌化病変部試料と対照正常部試料とを比較するディファレンシャルディスプレイ法を行い、癌化により発現量の変化する遺伝子由来cDNAを単離した。

【0083】まず、インフォームド・コンセントの得られた低分化腺癌の進行癌患者から摘出された胃の癌化病変部及び対照正常部のそれぞれから、TRIzolTM試薬（ギブコBRL社製）を用いて、全RNAを抽出し、粗RNA試料とした。得られた粗RNA試料のうち50μg相当量と、最終濃度5mM MgCl₂と20単位のRNase阻害剤（宝酒造社製）と10単位のDNase I（宝酒造社製）とを、37℃、30分間反応させ、ゲノムDNAを除去し、RNA試料を得た。

【0084】前記RNA試料について、Fluorescence Differential DisplayTM Kit Rhodamine version（宝酒造社製）とEnzyme Set-FDD（宝酒造社製）とを用いて、キット添付の説明書記載の手順に従い、下記の通りにRT-PCRを行った。

【0085】まず、前記RNA試料200ngと、前記Fluorescence Differential DisplayTM Kit Rhodamine versionに添付された、5'-CG-3'のアンカー配列を有するローダミンラベル下流プライマーとを混合して得た混合液を70℃、10分間の熱処理後、急冷した。この混合液にAMV逆転写酵素とdNTPとを添加して、55℃、30分の逆転写反応を行い、一本鎖cDNA試料を得た。

【0086】前記一本鎖cDNA試料を鋳型とし、逆転写反応時と同じローダミンラベル下流プライマーと、前記キットの24種の上流プライマー（R1乃至R24）のいずれか1種とを用いて、1.3mM MgCl₂と、基質として各100μMのdATP、dGTP、dCTP及びdTTPとを含有した反応液中でPCRを行い、合計24種類の増幅DNA試料を得た。なお、前記PCRのサーマルプロファイルは、94℃、2分-40℃、5分-72℃、5分の処理のあと、94℃、30秒-40℃、2分-72℃、1分からなる反応を1サイクルとして34サイクル、その後、さらに72℃、5分

の処理、とした。

【0087】反応終了後の反応液に等量の95%ホルムアミドを添加し、90℃、2分間熱変性して電気泳動用*

光イメージアナライザーFMBIO IIで読み取り、検出した。その結果、多数のバンドからなるフィンガープリントが得られ、癌病変部由来試料と対照正常部由来試料とで強度の異なる複数のバンドが存在した。

【0088】ついで、上記のフィンガープリント上に、前記電気泳動後のポリアクリルアミドゲル板を置き、癌病変部と対照正常部との間で強度の異なるバンド部分のゲル250本を切り出した。ゲルからDNA断片を水抽出し、Cloning-Sequencing Primer Set for FDD (宝酒造社製)中の各DNAフラグメントに対応するプライマーを用い、再度PCRによる増幅を行った。

【0089】増幅されたフラグメントをTAクローニング法にてクローン化し、1フラグメントにつき4クロー

* サンプルとした。このサンプルを7M尿素変性4%ポリアクリルアミドゲル電気泳動に供し、得られたゲル上のDNA断片泳動パターンを蛍

Multi-View (宝酒造社製)

んずつ単離した。ついで、得られた各クローンに含まれる核酸について、ダイデオキシ法により、塩基配列を決定した。得られた塩基配列をParacel Clustering packageソフト (Paracel社製)を用いてアセンブリを行い、形成された各コンティグ (contig) 配列について、塩基配列情報を収録したデータベースを用いたホモロジー探索を行った。

【0090】以上のようにして得られた遺伝子のうち、65遺伝子は既に単離、同定された遺伝子であるが、その癌との関連は知られていないことが明らかとなった。これらの遺伝子名並びにGenBankにおける登録番号 (Accession No.) を表1に示す。

【0091】

【表1】

No.	遺伝子名	Accession No.
1	H.sapiens mRNA for RING protein	Y07828
2	Homo sapiens mRNA for PKU-beta, com	AB004885
3	Homo sapiens carboxy terminus of Hsp70-interacting protein (CHIP) mRNA, complete cds	AF129085
4	Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp586I0523 (from clone DKFZp586I0523)	AL050217
5	H.sapiens Sp17 gene	Z48570
6	Homo sapiens MD-1 mRNA, complete cds	AF057178
7	H.sapiens mRNA for BiP protein	X87949
8	Human chromosome 17q12-21 mRNA, clone pOV-2, partial cds	U18919
9	Homo sapiens dead box, X isoform (DBX) mRNA, alternative transcript 2, complete cds	AF000982
10	Human ferritin heavy chain mRNA, complete cds	M97164
11	Human ovarian cancer downregulated myosin heavy chain homolog (Doc1) mRNA, complete cds	U53445
12	Homo sapiens full length insert cDNA clone YP42A04	AF085884
13	Human mRNA for protein disulfide isomerase-related protein P5, complete cds	D49489
14	Homo sapiens Ku70-binding protein (KUB3) mRNA, partial cds	AF078164
15	Human nonmuscle myosin heavy chain-B (MYH10) mRNA, partial cds	M69181
16	Human voltage-dependent anion channel isoform 1 (VDAC) mRNA, complete cds	L06132
17	Homo sapiens phosphatidylinositol 4-kinase mRNA, complete cds	L36151
18	Human beta adaptin mRNA, complete cds	M34175
19	Homo sapiens H beta 58 homolog mRNA, complete cds	AF054179
20	Homo sapiens unknown mRNA, complete cds	AF047439
21	Homo sapiens NRD convertase mRNA, complete cds	U64898

22	H.sapiens mRNA for acylphosphatase, muscle type (MT) isoenzyme	X84195
23	Homo sapiens transmembrane protein BRI (BRI)	AF152462
24	Homo sapiens dynactin subunit (p22) mRNA, complete cds	AF082513
25	Human mRNA for aldose reductase (EC 1.1.1.2)	X15414
26	Homo sapiens cDNA FLJ20693 fis, clone	AK000700
27	Homo sapiens mRNA for scrapie responsive protein 1o	AJ224677
28	Homo sapiens KIAA0402 mRNA, partial cds	AB007862
29	Human transactivator protein (CREB) mRNA, complete cds	M27691
30	Human MAL protein gene mRNA, complete cds	M15800
31	Homo sapiens ataxin-2-like protein A 2LP (A2LG) mRNA, complete cds	AF034373
32	Human phosphatidylinositol transfer protein mRNA, complete cds	M73704
33	H.sapiens mRNA for transketolase	X67688
34	Homo sapiens nibrin (NBS) mRNA, complete cds	AF051334
35	Human SnRNP core protein Sm D3 mRNA, complete cds	U15009
36	Homo sapiens FUS/TLS protein gene,	AF071213
37	Homo sapiens clone 486790 diphosphoinositol polyphosphate phosphohydrolase mRNA, complete cds	AF062529
38	Human globin gene	M69023
39	H.sapiens mRNA for aminopeptidase P-like	X95762
40	H.sapiens mRNA for UDP-GalNAc:polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase	X92689
41	Homo sapiens cDNA FLJ20463 fis, clone	AK000470
42	Novel gene similar to C. elegans hypothetical 55.2 KD protein F16A11.2, SW:P90838	AL050255
43	Homo sapiens cDNA FLJ10986 fis, clone	AK001848
44	Human inhibitor of apoptosis protein 2 mRNA, complete cds	U45879
45	Human MB-1 mRNA, complete cds	M80462
46	H u m a n tissue factor gene, complete cds. 1/1995	J 02846

47	Homo sapiens mRNA; cDNA DKFZp566E0224 (from clone DKFZp566E0224)	AL050031
48	Homo sapiens NADH-ubiquinone oxidoreductase subunit C1-B12 mRNA, complete cds	AF047183
49	Homo sapiens ASH1 mRNA, complete cds, 5/2000	AF257305
50	Homo sapiens CGI-65 protein mRNA, complete cds	AF151823
51	Homo sapiens clone 24451 mRNA sequence	AF070599
52	Homo sapiens ubiquitin hydrolyzing enzyme I (UBH1) mRNA, partial cds	AF022789
53	Homo sapiens mRNA for cysteine-rich protein	AJ006591
54	Human mRNA for KIAA0139 gene, complete cds	D50929
55	Homo sapiens clone 23819 white protein homolog mRNA, partial cds	AF038175
56	Homo sapiens connexin 26 (GJB2) mRNA, complete cds	M86849
57	Homo sapiens mRNA for KIAA0914 protein, complete cds	AB020721
58	Homo sapiens mRNA for KIAA0907 protein, complete cds	AB020714
59	H.sapiens mRNA for transcriptional intermediary factor 2	X97674
60	Human cytosolic aspartate aminotransferase mRNA, complete cds	M37400
61	Homo sapiens CGI-118 protein mRNA, complete cds	AF151876
62	Human guanylate binding protein isoform II (GBP-2) mRNA, complete cds	M55543
63	Homo sapiens cDNA FLJ10633 fis, clone	AK001495
64	Homo sapiens chaperonin containing t-complex polypeptide 1, eta subunit (CctH) mRNA, complete cds	AF026292
65	Homo sapiens mRNA for Prer protein	AJ005579

さらに、上記の遺伝子の他、データベースを用いたホモロジー検索では既知の遺伝子とのホモロジーが見出されなかった171種の遺伝子断片が得られた。これらの遺伝子断片の塩基配列をそれぞれ配列表の配列番号1乃至171に示す。これらの各群の遺伝子の組み合わせは、いずれも平均誤差2.0~3.0ヶ月で存月数を推測することができた。

【0092】(2) DNAアレイの作製

前記(1)記載の、胃の癌化により発現変動することが見出された各遺伝子由来増幅DNA断片を用い、DNAアレイ搭載フラグメントを調製した。

【0093】まず、(1)記載の方法でDD法により見出されたクローンのうち、各コンティグを代表する配列を含有したクローン、並びにWO98/37187号国際公開パンフレットに記載された癌関連遺伝子のクローンの計346種類のクローンを鋳型とし、当該プラスミ

ドのマルチクローニングサイトの両端に設定されたプライマーを使用したPCR法により目的のcDNA断片を増幅した。ついで、増幅されたcDNA断片の塩基配列分析を行って、目的の断片であることを確認した。また、目的の断片をエタノール沈殿法により回収し、回収された断片を100mM炭酸緩衝液(pH9.5)に1μMとなるように溶解した。

【0094】この他、ハウスキーピング遺伝子としてβ-アクチン遺伝子、チューブリンα2、シクロフィリン、グリセルアルデヒド3リン酸デヒドロゲナーゼ、リボゾーマルタンパク質S5、リボゾーマルタンパク質S9等の遺伝子を、またネガティブ対照として、プラスミドpUC19をそれぞれ同様に調製した。これらをDNAチップ作製装置(アフィメトリクス社製)を用いて、アミノ基導入スライドガラス(シグマ社製)にスポットし、UV照射により固定した。スライドを0.2%SD

S、次いで蒸留水で洗浄乾燥してDNAアレイとした。

【0095】(3) 蛍光標識cDNAの調製

遺伝子発現解析には、インフォームド・コンセントの得られた35名の胃癌患者由来の試料を用いた。これら35名の胃癌患者の臨床病理因子の内訳を以下に示す。

【0096】①進行度：

進行度1（癌の浸潤程度が浅く、転移の認められない早期の癌）：7名

進行度2（癌が浸潤、近接リンパ節に転移した状態）：8名

進行度3（遠隔リンパ節に広がった状態）：4名

進行度4（より遠隔リンパ節に広がるとともに腹膜転移、肝転移した状態）：16名

②分化度：

乳頭腺癌（pap）：1名

高分化腺癌（tub）：4名

中分化腺癌（tub2）：11名

低分化腺癌（por）：15名

印環細胞癌（sig）：2名

粘液癌（muc）：2名

③深達度（癌浸潤の及んだ最も深い胃壁の層で表す）：

粘膜（m）：2名

粘膜下層（sm）：4名

筋層（mp）：5名

しょう膜化組織（ss）若しくはしょう膜を破り腹膜に

露出（se）：24名

④リンパ節転移

なし：8名

あり：27名

⑤腹膜播種

なし：32名

あり：3名

それぞれの胃癌患者より癌摘出手術等に摘出された組織から胃癌組織と対照正常胃組織とを取り分けた。ついで、AGPC（Acid Guanidium Phenol-Chloroform）法により、各組織から個々に全RNAを抽出した。これらの全RNAのそれぞれからOligotex-MAG mRNA Purification Kit（宝酒造社製）を用いてmRNAを射精した。

【0097】上記mRNAを鋳型とし、逆転写酵素を用いてcDNA合成反応を行った。なお、対照正常胃組織群の場合、Cy3-dUTP（アマシャム社製）を含むdNTPを用い、胃癌組織群の場合、Cy5-dUTP（アマシャム社製）を含むdNTPを用いた。なお、各検体由来胃癌組織と対照正常胃組織につき2反応ずつ標識反応を行った。反応液組織を以下に示す。

【0098】反応液A：上記mRNA約1μg、300pmolのオリゴdTプライマー（宝酒造社製）及び最終的に11.9μlになるようにジエチルピロカーボネ

ート（DEPC、ナカライテスク社製）処理水を添加。

【0099】反応液B：5×AMV RTase用緩衝液（ライフサイエンス社製）4μlと、各0.1mMのdATP、dCTP、dGTP及び0.065mMのdTTPと、30UのRNaseインヒビター（宝酒造社製）と、0.035mMのCy3又はCy5標識dUTP（アマシャムファルマシア社製）とを混合し、最終容量6.5μlの溶液を得た。

【0100】反応液Aを70℃で10分間保持した後、氷浴上で冷却し、反応産物を得た。ついで、前記反応産物に、反応液Bと約30単位のAMV RTase（ライフサイエンス社製）とを添加し、さらに55℃で30分間保持した。その後、得られた反応産物に約30単位のAMV RTaseをさらに添加し、反応液量を20μlにし、RT反応液を得た。前記RT反応液を42℃で60分間保持した。ついで、この反応液を70℃で10分間保持し、逆転写反応を停止し、室温まで冷却した。得られた反応産物を、Centri-sep spin Column（アブライド・バイオシステムズ社製）を用いてゲルろ過した。このようにして得られたCy3標識cDNA、Cy5cDNAを、同一患者分を混合してエタノール沈殿濃縮し、ハイブリダイゼーション緩衝液（6×SSC/0.2%SDS/5×デンハート液/0.1mg/mlサケ精子DNA）10μlに溶解して、蛍光標識cDNAを調整した。なお、1×SSCの組織は、0.15M NaCl、0.015Mクエン酸ナトリウム、pH7.0である。

【0101】(4) ハイブリダイゼーション

前記(2)で作製したDNAアレイ、及び市販のTaKaRa IntelliGene™ Human Cancer CHIP version2.0（ヒト由来既知遺伝子のうち癌疾患に関連する遺伝子425種類搭載、宝酒造社製）に、プレハイブリダイゼーション緩衝液（6×SSC、0.2%SDS、5×デンハート液、1mg/mlサケ精子DNA）を滴下し、カバーガラスをかけて室温で2時間保持した。その後、カバーガラスを除き、アレイを2×SSCで洗浄し、ついで、0.2×SSCで洗浄し、風乾した。

【0102】ついで、前記(3)で調製した標識cDNA各2本を熱変性した後、1反応分全量を(2)で調製したDNAアレイに、残り1反応分全量をTaKaRa IntelliGene（商標）Human Cancer CHIP version2.0に滴下し、カバーガラスをかけて周囲をフィルムで密閉した。これを65℃で16時間保持した。ついで、カバーガラスを除いて、アレイを、0.2×SSC/0.1%SDS中、55℃で30分の洗浄を2回行い、ついで、65℃で5分洗浄し、さらに、0.05×SSC中、室温で5分洗浄し、風乾した。

【0103】風乾後のアレイを、マイクロアレイスキャ

ナー（アフィメトリクス社製）にかけて各スポットの蛍光シグナルを解析した。測定されたシグナルを発現データ解析ソフトImage（バイオディスクカバリー社製）で解析し、個々の胃癌患者について、癌組織と対照正常組織とにおける各遺伝子の発現量を調べた。

【0104】（5）遺伝子発現データの解析

各遺伝子の発現変動を、癌組織の対照正常組織に対する各遺伝子の相対発現比率〔癌組織の発現強度シグナル／対照正常組織の発現強度シグナル〕により判定した。この際、比較対照となる癌組織mRNAと対象正常組織mRNAの質の補正のため、ハウスキーピング遺伝子の発現量の平均値で補正し、ノーマライゼーションを行った。この結果、35名の胃癌患者における、前記（2）で作製したDNAアレイ、及びTaKaRa IntelliGeneTM Human Cancer CHIP version 2.0 に搭載された合計771種類の遺伝子発現プロファイルを得た。

【0105】前記771種類の遺伝子の35名の胃癌患者における発現比率と予後の存命月数との相関関係を求めた。そのヒストグラムを図7に示す。

【0106】【実施例2】 遺伝子発現プロファイル解析

（1）周知の方法を用いた予後の存命月数の推定
評価指標を予後の存命月数とし、35名の被験者由来の被検試料より前述実施例1-（5）で得られた771種類の遺伝子発現プロファイルデータと予後の存命月数を用いた。図7に示したヒストグラムの中から、相関係数の大きい順に選んだ25個の遺伝子を用いて予後の存命月数を線形多項式を用いて推定した結果を図5に示す。予後の存命月数の誤差の平均値は10.7ヶ月であり、よい推定はできなかった。

【0107】（2）この発明の方法を用いた予後の存命月数の推定

評価指標を予後の存命月数とし、35名の被験者由来の被検試料より前述実施例1-（5）で得られた771種類の遺伝子発現プロファイルデータと予後の存命月数を入力データとする。存命月数が60ヶ月（5年）以上は該癌に影響はないものとして60ヶ月として扱う。入力された遺伝子発現プロファイルデータは、前処理として、発現比率データの正規化、不必要データの削除を行った後、各遺伝子を1ビットとして長さ771のビット列を生成する。遺伝的アルゴリズムで500個のビット列の生成を行った。1回目の生成では、ランダムに500個のビット列を生成した。2回目以降の生成では、最も評価が高かったビット列を1つ残し、残りのビット列は前回のビット列のセットから任意の2つのビット列を選択し、交叉によって新たなビット列を作り、それに突然変異を加えることによって生成した。交叉は一様交叉とし、突然変異は、突然変異率の数1を用いて、 $\lambda_{i,n} = 0.1, \lambda_{i,n} = 0.1 * n / (771 - n)$

で設定した。ここで、nは値が1のビットの数を表す。実測値と予測値との平均誤差と採用した遺伝子数により、各遺伝子組み合わせを評価した。平均誤差評価は、数3を使用し、それぞれ $a = 0.5251867475$ 、 $b = 16.50272566$ 、 $c = 0.3765590625$ とした。また、採用遺伝子数の評価は数4で $s = 0.9$ 、 $G_{i,n} = 25$ である。

【0108】これらに対して重み付けを行い、最終的に数5で表される評価関数、 $\alpha = 0.9$ で評価を行った。

10 【0109】評価を繰り返して行い、下記に第1群として示した24種の遺伝子の組み合わせが得られた。求めた最適な遺伝子の組み合わせで予後推定をした結果を図6に示す。誤差平均が2.6ヶ月となり、精度のよい推定ができた。

【0110】1群（24種）

- ・ "retinoic acid receptor,beta" (GenBank Accession No. Y00291)
- ・ envoplakin (GenBank Accession No. U53786)
- ・ insulin-like growth factor binding protein (GenBank Accession No. M35878)
- ・ proliferating cell nuclear antigen (GenBank Accession No. M15796)
- ・ platelet-derived growth factor beta polypeptide (simian sarcoma viral(v-sis)oncogene homolog) (GenBank Accession No. M12783)
- ・ Homo sapiens mRNA for Prer protein (GenBank Accession No. AJ005579)
- ・ Human CO-029 (GenBank Accession No. M35252)
- ・ 配列表の配列番号159に記載された塩基配列を有する遺伝子
- ・ "collagen,type VIII,alpha 1" (GenBank Accession No. X57527)
- ・ frizzled-related protein (GenBank Accession No. U91903)
- ・ Human cell adhesion protein (vitronectin) receptor alpha subunit mRNA,complete cds" (GenBank Accession No. M14648)
- ・ GC36 (WO98/37187号国際公開パンフレット)
- ・ 配列表の配列番号84に記載された塩基配列を有する遺伝子
- ・ 配列表の配列番号95に記載された塩基配列を有する遺伝子
- ・ ectodermal-neural cortex (with BTB-like domain) (GenBank Accession No. AF059611)
- ・ Ric (Drosophila)-like, expressed in many tissues (GenBank Accession No. Y07566)
- ・ "Homo sapiens MD-1, RP105-associated (MD-1), mRNA" (GenBank Accession No. M1004271)
- ・ "Homo sapiens cDNA FLJ10986 fis, clone" (GenBank

Accession No. AK001848)

・配列表の配列番号160に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号101に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"tumor necrosis factor receptor superfamily, member 18" (GenBank Accession No. M32315)

・配列表の配列番号16に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号56に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"integrin alpha L (antigen CD11A (p180), lymphocyte function-associated antigen 1; alpha polypeptide)" (GenBank Accession No. AC002310)

さらに、上記の第1群の遺伝子の選択とは独立した遺伝子発現プロファイル解析を実施し、下記に第2群～第8群として示した、7通りの遺伝子の組み合わせが得られた。これらの各群の遺伝子の組み合わせは、いずれも平均誤差2.0～3.0ヶ月で存命月数を推測することができた。

【0111】第2群(25種)

・配列表の配列番号6に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号159に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"caspase 6, apoptosis-related cysteine protease" (GenBank Accession No. U20536)

・forkhead box C1 (GenBank Accession No. AF04869

3)

・chondroitin sulfate proteoglycan 2 (versican) (GenBank Accession No. U16306)

・cell division cycle 10 (homologous to CDC10 of *S. cerevisiae*) (GenBank Accession No. S72008)

・配列表の配列番号161に記載された塩基配列を有する遺伝子

・v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog (GenBank Accession No. M54968)

・cyclin D2 (GenBank Accession No. D13639)

・vascular endothelial growth factor 8 (GenBank Accession No. U43368)

・配列表の配列番号1に記載された塩基配列を有する遺伝子

・connective tissue growth factor (GenBank Accession No. X78947)

・cadherin 18 (GenBank Accession No. U59325)

・Human mRNA for S8 class II histocompatibility antigen alpha-chain (GenBank Accession No. X03100)

・caveolin 2 (GenBank Accession No. AF035752)

・EphA2 (GenBank Accession No. M59371)

・"Homo sapiens mRNA for PKU-beta, com" (GenBank A

ccession No. AB004885)

・"Human tissue factor gene, complete cds. 1/1995" (GenBank Accession No. J02846)

・配列表の配列番号162に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号94に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号163に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypeptide, olfactory type" (GenBank Accession No. U55184)

・kinase insert domain receptor (a type III receptor or tyrosine kinase) (GenBank Accession No. AF035121)

・O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (GenBank Accession No. M29971)

・E2F transcription factor 3 (GenBank Accession No. D38550)

20 第3群(25種)

・"retinoic acid receptor, beta" (GenBank Accession No. Y00291)

・EphB2 (GenBank Accession No. AF025304)

・Homo sapiens full length insert cDNA clone YP42A04 (GenBank Accession No. AF085884)

・配列表の配列番号164に記載された塩基配列を有する遺伝子

・GG24 (WO98/37187号国際公開パンフレット)

・配列表の配列番号122に記載された塩基配列を有する遺伝子

・interleukin 8 (GenBank Accession No. M26383)

・wingless-type MMTV integration site family member 2 (GenBank Accession No. X07876)

・apoptotic protease activating factor (GenBank Accession No. AF013263)

・"laminin, alpha 4" (GenBank Accession No. S78569)

・DNA-damage-inducible transcript 3 (GenBank Accession No. X92120)

・"pleckstrin homology, Sec7 and coiled/coiled domains 2-like" (GenBank Accession No. U59752)

・配列表の配列番号3に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号34に記載された塩基配列を有する遺伝子

・keratin 19 (GenBank Accession No. Y00503)

・"tumor necrosis factor receptor superfamily, member 5" (GenBank Accession No. X60592)

50 ・thyroid autoantigen 70kD (Ku antigen) (GenBank A

ccession No. Z83840)

・ "integrin, beta 8" (GenBank Accession No. M73780)

・ 配列表の配列番号 165 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 41 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ "collagen, type XI, alpha 2" (GenBank Accession No. AL031228)

・ Homo sapiens KIAA0402 mRNA, partial cds" (GenBank Accession No. AB007862)

・ v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog (GenBank Accession No. X06182)

・ "cadherin 6, K-cadherin (fetal kidney)" (GenBank Accession No. D31784)

・ Ras-related associated with diabetes (GenBank Accession No. L24564)

第4群 (24種)

・ "integrin, alpha 7" (GenBank Accession No. AF032108)

・ 配列表の配列番号 166 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 36 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 52 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ leukocyte antigen related protein (GenBank Accession No. X54890)

・ CASP2 and RIPK1 domain containing adaptor with death domain (GenBank Accession No. U84388)

・ "superoxide dismutase 1, soluble (amyotrophic lateral sclerosis 1 (adult))" (GenBank Accession No. X02317)

・ wingless-type MMTV integration site family member 2 (GenBank Accession No. X07876)

・ 37 kDa leucine-rich repeat (LRR) protein (GenBank Accession No. U32907)

・ 配列表の配列番号 45 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 167 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog (GenBank Accession No. M54968)

・ v-jun avian sarcoma virus 17 oncogene homolog (GenBank Accession No. J04111)

・ deoxyribonuclease I-like 1 (GenBank Accession No. X90392)

・ 配列表の配列番号 129 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 20 に記載された塩基配列を有する

遺伝子

・ cell adhesion molecule with homology to L1CAM (close homologue of L1) (GenBank Accession No. AF002246)

・ "catenin (cadherin-associated protein), beta 1 (88kD)" (GenBank Accession No. X87838)

・ 配列表の配列番号 115 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 43 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ "Homo sapiens nibrin (NBS) mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. AF051334)

・ 配列表の配列番号 71 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ "Homo sapiens ubiquitin hydrolyzing enzyme I (UBH1) mRNA, partial cds" (GenBank Accession No. AF022789 52)

・ 配列表の配列番号 85 に記載された塩基配列を有する遺伝子

20 第5群 (24種)

・ 配列表の配列番号 166 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ "Human beta adaptin mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. M34175)

・ 配列表の配列番号 169 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 123 に記載された塩基配列を有する遺伝子 (ID No. 123)

・ forkhead box C1 (GenBank Accession No. AF048693)

30 3)

・ insulin-like growth factor binding protein 6 (GenBank Accession No. M62402)

・ cell division cycle 10 (homologous to CDC10 of S. cerevisiae) (GenBank Accession No. S72008)

・ 配列表の配列番号 45 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 54 に記載された塩基配列を有する遺伝子

・ 配列表の配列番号 86 に記載された塩基配列を有する遺伝子

40

・ "integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)" (GenBank Accession No. X17033)

・ tyrosine kinase 2 (GenBank Accession No. X54637)

・ "Homo sapiens unknown mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. AF047439)

・ 465 (ID No. 155)

・ "Homo sapiens CGI-65 protein mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. AF151823)

50

・ 配列表の配列番号 170 に記載された塩基配列を有する

る遺伝子

・配列表の配列番号101に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"integrin, alpha 1" (GenBank Accession No. X68742)

・Human mRNA for SB classII histocompatibility antigen alpha-chain (GenBank Accession No. X03100)

・"ligase IV, DNA, ATP-dependent" (GenBank Accession No. X83441)

・"CDC6 (cell division cycle 6, *S. cerevisiae*) homolog" (GenBank Accession No. U77949)

・配列表の配列番号14に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号115に記載された塩基配列を有する遺伝子

・plasminogen (GenBank Accession No. L07899)

第6群(23種)

・insulin-like growth factor binding protein 3 (GenBank Accession No. M35878)

・"Human transactivator protein (CREB) mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. M27691)

・配列表の配列番号6に記載された塩基配列を有する遺伝子

・protein tyrosine kinase 2 beta (GenBank Accession No. U43522)

・tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (GenBank Accession No. U44385)

・配列表の配列番号21に記載された塩基配列を有する遺伝子

・Rho6 protein (GenBank Accession No. U69563)

・"integrin, alpha 3 (antigen CD49C, alpha 3 subunit of VLA-3 receptor)" (GenBank Accession No. M59911)

・"ataxia telangiectasia mutated (includes complementation groups A, C and D)" (GenBank Accession No. U82828)

・cell division cycle 27 (GenBank Accession No. S78234)

・heat shock protein 75 AF043254)

・"excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 1 (includes overlapping antisense sequence)" (GenBank Accession No. M13194)

・配列表の配列番号59に記載された塩基配列を有する遺伝子

・Homo sapiens mRNA from HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (clone h12-253) (GenBank Accession No. Y17173)

・"Human lactoferrin (HLF2) mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. U07643)

・bone morphogenetic protein 4 (GenBank Accession No. U43842)

・tyrosine-protein kinase receptor tyro3 precursor; tyrosine-protein kinase rse; tyrosine-protein kinase sky; tyrosine-protein kinase dtk (GenBank Accession No. U18934)

・"matrix metalloproteinase 7 (matrilysin, uterin)" (GenBank Accession No. Z11887)

・"mutS (*E. coli*) homolog 2 (colon cancer, nonpolyposis type 1)" (GenBank Accession No. NM_000251)

・配列表の配列番号139に記載された塩基配列を有する遺伝子

・AG26 (WO98/37187号国際公開パンフレット)

・"cyclin-dependent kinase 5, regulatory subunit 1 (p35)" (GenBank Accession No. X80343)

・growth factor receptor-bound protein 10 (GenBank Accession No. D86962)

第7群(22種)

・"retinoic acid receptor, beta" (GenBank Accession No. Y00291)

・"Homo sapiens cDNA FLJ20693 fis, clone" (GenBank Accession No. AK000700)

・GG24 (WO98/37187号国際公開パンフレット)

・"ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2" (GenBank Accession No. U49248)

・B-cell CLL/lymphoma 2 (GenBank Accession No. M14745)

・junction plakoglobin (GenBank Accession No. Z6828)

・"Human guanylate binding protein isoform II (GBP-2) mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. M55543)

・配列表の配列番号171に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号34に記載された塩基配列を有する遺伝子

・"tumor necrosis factor (TNF superfamily, member 2)" (GenBank Accession No. X02910)

・"laminin, beta 1" (GenBank Accession No. NM_002291)

・配列表の配列番号63に記載された塩基配列を有する遺伝子

・配列表の配列番号22に記載された塩基配列を有する遺伝子

・developmentally regulated GTP-binding protein 1 (GenBank Accession No. AF078103)

・keratin 7 (GenBank Accession No. AJ238246)

・"mutS (*E. coli*) homolog 2 (colon cancer, nonpoly

posis type 1)" (GenBank Accession No. NM_000251)
 ・ ubiquitin-conjugating enzyme E2A (RAD6 homolog)
 (GenBank Accession No. M74524)
 ・ "collagen, type VI, alpha 3" (GenBank Accession
 No. X52022)
 ・ low density lipoprotein-related protein-associat
 ed protein 1 (alpha-2-macroglobulin receptor-associ
 ated protein 1) (GenBank Accession No. M63959)
 ・ nidogen (enactin) (GenBank Accession No. M3026
 9)
 ・ "cadherin 6, K-cadherin (fetal kidney)" (GenBank
 Accession No. D31784)
 ・ "collagen, type III, alpha 1 (Ehlers-Danlos synd
 rome type IV, autosomal dominant)" (GenBank Access
 ion No. X14420)
 第8群 (20種)
 ・ insulin-like growth factor binding protein 3 (G
 enBank Accession No. M35878)
 ・ "Human transactivator protein (CREB) mRNA, compl
 ete cds" (GenBank Accession No. M27691)
 ・ 配列表の配列番号6に記載された塩基配列を有する遺
 伝子
 ・ protein tyrosine kinase 2 beta (GenBank Accessio
 n No. U43522)
 ・ tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (GenBank
 Accession No. U44385)
 ・ Rho6 protein (GenBank Accession No. U69563)
 ・ "integrin, alpha 3 (antigen CD49C, alpha 3 subun
 it of VLA-3 receptor)" (GenBank Accession No. M599
 11)
 ・ heat shock protein 75 (GenBank Accession No. AF0
 43254)
 ・ Homo sapiens mRNA from HIV-associated non-Hodgki
 n's lymphoma (clone h12-253) (GenBank Accession N
 o. Y17173)
 ・ "Human cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1
 mRNA, complete cds" (GenBank Accession No. U1090
 6)
 ・ bone morphogenetic protein 4 (GenBank Accession
 No. U43842)
 ・ tyrosine-protein kinase receptor tyro3 precurs
 or; tyrosine-protein kinase rse; tyrosine-protein k*

* inase sky; tyrosine-protein kinase dtk (GenBank Ac
 cession No. U18934)
 ・ metastasis associated 1 (GenBank Accession No. U
 35113)
 ・ Human mRNA for SB classII histocompatibility ant
 igen alpha-chain (GenBank Accession No. X03100)
 ・ "matrix metalloproteinase 7 (matrilysin, uterin
 e)" (GenBank AccessionNo. Z11887)
 ・ "mutS (E. coli) homolog 2 (colon cancer, nonpoly
 10 posis type 1)" (GenBank Accession No. NM_000251)
 ・ 配列表の配列番号139に記載された塩基配列を有す
 る遺伝子
 ・ 配列表の配列番号79に記載された塩基配列を有する
 遺伝子
 ・ AG26 (WO98/37187号国際公開パンフレッ
 ト)
 ・ "cyclin-dependent kinase 5, regulatory subunit 1
 (p35)" (GenBank Accession No. X80343)
 【実施例3】 DNAアレイの作製
 20 実施例2に示された第1群～第8群のそれぞれの遺伝子
 の組み合わせについて、それぞれの遺伝子断片を調製
 し、これをスライドガラスに固定化したDNAアレイを
 作製した。DNAアレイは第1群～第8群のそれぞれに
 ついて別個に作製した。また、DNA断片の調製～固定
 化の操作は実施例1-(2)に記載の方法で実施した。
 【0112】上記のDNAアレイを使用して、胃癌試料
 における遺伝子発現プロファイルデータの測定を行い、
 さらに各試料について存命月数の推定を行うことが可能
 であった。
 30 【0113】
 【発明の効果】この発明の装置及び方法を使用すること
 により、遺伝子発現プロファイルデータを得た多数の遺
 伝子より、目的とする評価指標データを得るために最適
 な遺伝子発現プロファイルデータの組み合わせを生成す
 ることが可能になる。被検試料中の選択された遺伝子の
 遺伝子発現プロファイルデータを測定することにより、
 被検体の評価指標データ、例えば、余命、健康状態、疾
 病の分類、薬効の評価等を得ることができ、この発明は
 生化学、医学の分野において極めて有用である。
 40 【0114】
 【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> TAKARA SHUZO CO., LTD.

<110> MITSUBISHI SPACE SOFTWARE CO., LTD.

<120> Method for analysis of gene expression profile and a system theref
 or

<130> 01-0078

<160> 171

<210> 1

39

40

<211> 540

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gatcaagtcc ataccagca gctatcaagg atttcaagg ctctccctac atctccctcc 60
 acctactcct gttagaggtg ttgaaattgt gctgtaaag tacgtgcacg gttatagctc 120
 caccatttag ttcattgcat tccctcagcc caaattcttc tttccctcat tctttgcctg 180
 ttgaaagtgt tcttttcatt caaaaccagc agagcgccca ttcctttctg aagtttttcc 240
 tgatattccc aggcagagtc actcactcat tcttcaacc atgtacctgt tgggtgcact 300
 tgtacctcag tttggtgtgt ttgtcagatt gcatttctgc agacttagtt gttgtcacat 360
 ctcttacttt cattagattg taagcacatt aaagcgaagg gctgtatttt catcatatct 420
 tctagaagta ctacctaaca caattgccag tacagagtag atgctcaata agttgctgat 480
 taaattaaat ttcagaggaa gtaatgtgat aaacacctt aggtaaaqca ctgagacacg 540

[0 1 1 5]

<210> 2

<211> 536

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

gatcaagtcc aacaaaaaca tgaaaagaaa gacacacatg gccaaqtaca ttgtccttcc 60
 caggaaagta agtaagggtg gtttaacatc caaaaatgca atgaatgtaa ctcaacatat 120
 ttctaaacta aaaagaaaaa ccacacaaca atctctaaag tggcagaaaa agcatttgac 180
 aaaatccagc atgtatactt gattaacact ctacacagct aatagaataa aacttcctca 240
 agctgataaa ggacatctac aaaaacccta caattaacat gacacttaat aatgaaggtc 300
 tgaatgcatt tcttctaaga tcaagaacaa gccaaagata tgttctcact actactaatc 360
 aatgttattc tggagattct agccagggca gtaaggcaag aaaaagcaac aagtatagta 420
 ataatactgt cttgatgggc agatgacatg tttgtctatg aagaaaattc aatagaatct 480
 ttaaagaaac tcttgaaact aacaggtgag tttagcaag ctatacccta tcaacg 536

[0 1 1 6]

<210> 3

<211> 511

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

ggtattttta gtagagacgg ggtttcaccg tgtcagcgag gatggtctca atcttctgac 60
 ctcatgatcc gccacactca gccctccaaa gcactgggat tacaggcatg agccactgcg 120
 tctggccgaa aaatagctgt ttttttaaaa agccaacatt atgctgaaac atggctaaat 180
 ggttaactta cacttaaaat tattcactgg tgtccaataa tacaagccaa aatttggtta 240
 tctagctggt agtcctctcc tacttcttat agtcctgtct gctttgagtc ggtccagctc 300
 atttgagaaa atcagaccac aatgcttcaa aattactatt acaacaacaa atcagatcac 360
 agaacagcca aacccatttc atatggtcaa aaagttacat ttttcttca ttaaacagaa 420
 aatagctcaa ctggtcaaaa gaaaacatca gttctttgga gatgaggatt cctctccaca 480
 tgtttagaaa tagcacacca ggcaaatcaa g 511

[0 1 1 7]

<210> 4

<211> 404

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

cgaacagaaa tctcactctg tcaccagggc tggagtcctg tgatgtgac tcgtctcact 60

41

42

gctacctcca cctcctgggt tcaagcaaat ctcatgcctc agcctcctga gaagctggga 120
 ttgtagagat agggtttcac catgttgcc agcctggtct cgaactcctg agctcagggtg 180
 atccgcctgc ctgcgcctcc caaagcgctg ggattacagg cgtgagccac cgcacccagc 240
 tgcaagtttg attttaaca tgctaaattt gagggtgctt taggacatcc atgtgagggc 300
 atctgggagg cagctgacaa tctggaggtc tggagagtag tcagggttga agacatcaac 360
 agaggtgatg gctgaaatct tgggaggagg taagggaat caag 404

[0 1 1 8]

<210> 5

<211> 157

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gtaaatgata gcatgatatc aatggcaaat gcggggaaa tagacaaatc gattaccttc 60
 tcggcttttg ttgcttctgt ggcaagtcct cccactcatc tctttacatt ttagtcacct 120
 aaaaagaata atcataactg aaatcctggc aatcaag 157

[0 1 1 9]

<210> 6

<211> 364

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

cgagaaggag tctcactttg ttgccaggc tggagtgcag cgggtcaatt tcagctcact 60
 gcaacctcca cctcccaggc ttacgcaatt cttgtgcctc agcctcctga gtaggtggga 120
 ttacaggtgc ccgccaccac gccctgctta tttttgtatt tttagaagag atagggtttt 180
 gccatgttag ccaggctggt ctgcaactcc tgacctcagg tgatctgcct gctcggccc 240
 cccaaagtgc tgggattata ggagtaagcc accgcgccg gcccaataaa gctcttttta 300
 agtgatcatg tctgaactct acagtaatga ggctttacca cattcccatg tgaccgcacg 360
 tttg 364

[0 1 2 0]

<210> 7

<211> 625

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

ctccacctcc cagcctcaag caatcctacc acctcagccc tccgagtagc tggggctaca 60
 ggtgtgtgc acaccagcac gcccgctaa tttttgtacc cctgttagag acggggtttt 120
 gcttttgcca tgttgcccag gctggtctag agctcctggg ctccagcaat ccacctgcct 180
 cgggctccca aagtgtggg attacaggca tgagaaacca cactcagcct agtaccat 240
 tccttattat tgttgaataa tatttcattg tatgggcaca ccatgtattt tatctatcca 300
 ttcacagtt gatggacatt tgggtgttt cactctgga ctattatgaa taatgctcct 360
 atgaacattt atgtacaggc ctttgtgtaa catatgtttc catttctctt gggcatatat 420
 ctaggagtgg aattcctggg tctttgctta acctttgag aacctgcaa gatgttttcc 480
 aaagcagctg taccatttta cattccacc agaagtgtat aaaggttcca gttactccac 540
 atatattatg tctcttttc tttctttctt tttgatata gagtcttgc ctgtcaccca 600
 gaatgaagac agtggggcaa tcaag 625

[0 1 2 1]

<210> 8

<211> 457

<212> DNA

<213> Homo sapiens

43

44

<400> 8
 cgaagatgaag tctcactctg ttgcccaggc tggagtgcag tggcactatc tcagctcact 60
 gaacacctcca cctcccaggc tcaagcaatt ctctgcctt agcctcccaa gtagctggga 120
 ttacaggtgt gcgccaccat acacggctaa tttttatatt ttgagttagg acaggggtcc 180
 gccatgttgg ccagggcggc ttcactctcc tgacctcaag tgatctgccc tcttcagcct 240
 ctcaaagtac tgggattata ggcgtgaccc accacacca gccctctttt ccttacttag 300
 agctaagacc aaacaatgca aggaacaaa gtttaattt aatgagcacc gccacatgg 360
 catcaaaccc tgatgacagt tccatgaagc tatgattaca attcctattt tataaatgaa 420
 gaaatggaag ctcaaggctc ctgctcacg gtcacct 457

[0122]

10

<210> 9
 <211> 457
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 9
 aggtgaccgt acagttatca gatgataaat tctaactatg ggacattcgc gtgggtcgtt 60
 tgtaattgaa gacagtgcac cctttgtaac cgaagctagt gcaaatgagg acaggagtgg 120
 agggacagaa agcggagagg tgtacagctg ctctcttgcc actgtacccc tcatatccgc 180
 agccggggtc agtcaagatc tcattcgtga tgcttggttg ccttgggggc ttgggaagcc 240
 agctcagggc ttgtgatcca ctccgattag tgtgtctgg ggttctcact ttctgactcc 300
 tggaggacga aacgccactt gtctgagagg gagtgggagt gattcttgag aatgaaaaca 360
 tgatttgggt agtgaagagg tggagaggag aggcagaggg gatgtggaaa agaggtagaa 420
 gcagggaggt aagcatgaat aaagagtaaa ttgggcg 457

[0123]

<210> 10
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 cggcaagtca aaccagagaa aatggtgaaa cttttaagtg acagctgact cgaagacagc 60
 ggccctatag ctgaggaccc aggttaaggt agatgatcaa tggtagcgg caccactctg 120
 caacgggtgc acttctccag aagtgttgc aggaggaaa agaatgcatt agagtaccc 180
 acagtgtgt ctgctgggga aacgccgca accaacgcaa ggaaggcgt aaacaacccc 240
 aagaagagct gggctgcctc ctgtctgc attcccatca cttcttctt tcttggttt 300
 atccttaacc acgaagagca gttctaccc ttaattgtga ctcaacattt ccttttgata 360
 ataaatactt gcttagcgtc tacttttact gcccgacgtt tg 402

[0124]

<210> 11
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 cgtagagacg gggtttcacc atgttagcca ggaaggctt gatctctga tctcatgac 60
 caccgcctc ggctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgc gcctggcgt 120
 gctgggcca gttttctatt tttagttagg acagagttc accatgttgg ccaggctgt 180
 ctcaactct tgacctcaag tgatctctcc tcctggcct cccaaagtgc tgggattgca 240
 ggtgtgagcc accatgccc gccagtatct atatatcca aatgaqtaa ttaaggaaat 300
 gaggattga ggcaggagct agagagcaat ggttcgtaat agtgagagc tctggctgg 360
 tgaagtatct tcatatgaat cccatgaaa tgctgaatat tcccaagtac aacctacag 420
 tgacagacaa agcctggcct ttgtacacac gcgcaccact catcacaagg tccctccta 480

45

46

caagcccat gacggtcacc t

501

【0125】

<210> 12

<211> 502

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

aggaacactg aatgaagttt attgaagaga aacacgtact gaaaacgttg aagagaaggg 60
 aatcacaca cagagagaaa ctgcaaacgg ccaccacagg acacagggtc cacacaggtc 120
 ccgggcccc tcctcctggg gttcctggca agacgcctca tctgctccta ctctgctgc 180
 agcccccgtt gccaaactccc tccttcctga gggcccccgg gtctgcctct tgccaggaaq 240
 gtagactctg gcagtgtcca ctggttttag ggagccccc cccaagccca tctgctggga 300
 caggggcctg ccctatggcc cgcacaggac agtcacagga cactggaaaa cacacagggg 360
 aacaccttac caggtaagg aaactgagtc atgagtaaca acaggggtgg aacacaaaq 420
 cacaagctc ctgggaagcc tcaggcaggg cagccccgtt ccgtcctggg tccagttctt 480
 cctccacag tcacggtcac ct 502

【0126】

<210> 13

<211> 393

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 13

caaacgtcgg gtaggatgc tgatcatgat aggtttggtt ttctacagat tctgttccgg 60
 tgcccttctt atccaggcac cacctgagaa agttgtcatt tgaggtcgca ctgggaagt 120
 acatctgtga agtttctgtc attcgtccag atctgtgtgt gtgacatgtg ctgaggaaq 180
 acgtgctggg ctgtgcctca gacagtgcac caccgggcac ccagaggctt gcctggctat 240
 tcctgttctg gtgtgtgtgg agtgttgggg aggaacagat gcagatcaac ctgtggctgt 300
 tttccgtctt aggttctcac aggtatctcc tgacagaggt acttaacaat ggctctgctg 360
 gaaatttcta taaataaaat gtccaaaatg gcg 393

【0127】

30

<210> 14

<211> 381

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

gatcatggtc acaaacacgg gtaaatctg tggattaaag aaagatatct agagatctac 60
 aaacacaaat ctaagaatc cttgatttca ctggaaatca aagatgttga tgaaggtaat 120
 catgagctat tgtttttcac tcataaaact ggaggtgaaa gacaaggatt aacgtttcta 180
 gcgagtgtaa aagtgtaaaa agtatttggc tgcgcggctg gtggtgaata attttacaa 240
 ctttctcaga aaacaatatg gaaacgtcca gcacaagcca gcagagaaa cctgtttgag 300
 gcctctgctg tggatagggg tgctgcctg aacacagggg aatcatgtgc atccatgcta 360
 gctgcagtca ttttggtaat c 381

【0128】

<210> 15

<211> 266

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

cgggggaag tgggaataat tccaaaggaa atttaaaaaa caatacatg aaatacaaaa 60
 ttgtgcagat agtacagtac agggacaaag atcccatagt gggagtcaga ttatctgcac 120

47

48

tcaaatctgg ttctgccact tactgacttt ggaatgagctt cttaacctcc ctaggcctca 180
 attttaagaa ttaagtgaag caaccaaga aaaatttagc acagtactga gacacagagg 240
 cacacacaca agcacagacc atgatac 266

[0129]

<210> 16
 <211> 523
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 16

gatccatggt cctttcttag aagcattttt gaacactagg aaggacattg agatgccctg 60
 taacctttca gacaactaca cataaaacat gctagatagt tgataactca gtttgtaaag 120
 cactgagtggt tctctctgct ccacaccag ttctctagac tctagggata cacagataaa 180
 taagtatagc tcttgttctt gtatgttatc agtgtgttag gaaatatttg aaaggacatt 240
 ttataaacct ctagttagc atttagtacc caaatgtatt ctcttttctt gcacctagta 300
 gcaattgaaa atggttaatg cccattttct gagaaaggc cttgatattc tcagaaaaat 360
 tattgttgaa ttcttcttct tgggttaagt aataccagct cattaacat ttcttcataa 420
 aattcctagc tagatatgac aatttataga cctctctatt ccatgagaat gaacagacat 480
 tqagacataa tttatacat cagtagaag taggagtcac ccg 523

[0130]

<210> 17
 <211> 611
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 165, 486, 503, 504, 512, 584, 599, 609
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 17

ttttggctcc gtgggacgtt gtaatgtgca cagacatttc caaggaaatt ctaaacagtc 60
 acccttcctt ttgcatctcc cccaaatctt aagtgatata ataaaaccct gtgtacatat 120
 tgttggtgtg ataaaaggga attggttaaa cagtacactt gggtnatgga actttctgtg 180
 gccacctagc aaagacaagt taacaaactg tcatggaggc ctgttggtgc ccagccaggc 240
 ccgctgcatt ttgacaacat ttccaccctg gccactcagc acatttcatt gaggtcatgt 300
 cttttcactg atactttttt gatagttttt atataacaaa atccttattc tatttataac 360
 ttaagatgat aaggcactat aaattaatgg cctaaaataa tatatttgc tgattatctt 420
 tgctatttct acttcacttt aatttttagc tgtaaaattg gtaaatggat tcttacgact 480
 atctcncccc ccccccccc ccnnnggttt tnaaatttaa ttaaatggca gaatttcctt 540
 ttttaggaa caatgtgtat ttcaattgc acctatttaa aaantaaact caaattttg 600
 catgcccgna a 611

[0131]

40

<210> 18
 <211> 480
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

gttttcgag cacagtctta tccagttcca ttattgggga tgcaaaagat agtaaggaa 60
 gaaaacagga caaaacctcc gctcttgatg atcttcattt aqccagagag aagtaagaaa 120
 agagttaaca tcaatcatga ggtcctggaa ggaagataag ctctgaaqtc aaatagacct 180
 gggatccacc agtaatgatg gaaatttaga aggttaacta aacctctcaq gttcagtttc 240
 ctcâctata ggaagcgaat acaaatcatt acaâatacta gcaaaactgaa tccagcagca 300

49

50

caccataaaa ttaattcacc atgatcaaat gggctttatt cctggggtgc aaatttggtt 360
 caacatactc aaatcagtaa atgtgattca ccacataagc agcattaaaa acaaaacaga 420
 catgatcatc tcaatagacg tagaataagc ttttgataaa atttaacatc atttcatgac 480

【0132】

<210> 19
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 19

cqagtaaaat agaaattctt taatatacag tgcagttttt ataaagatgc tctgtgtgtt 60
 atgtctgaacg cacaaacatc cttagaaaat agtaatgtaa aaattcaaaa gggtttcctt 120
 attgcagata ttcttgagag tgtaatttta tgcattctct cgaagaggca cagccatcca 180
 accatgttct cttttcttta caacagcttc aaacatttct cttctgagat gcatatttgg 240
 gaaatgctgg aataaattat atccagctct tcatatttgc atctatgcaa atctgctgaa 300
 aagcttaagt ttattattta cagctgcgaa aac 333

【0133】

<210> 20
 <211> 243
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 20

cgtaagagct ggaggtgttt ggaagtgcc tcagacacgc tgttctctag ccatggagta 60
 ccatctccta cctacttccc gtcacattcc ctgtgcaaac cccatctgtt ctctaaccct 120
 cgctcatgca gtctaccct cctccagtt cccatgtcgt tgttttctct tcctacagc 180
 ctttaaccatt tggctcctga attgtaattc tctgcccctg tgttctctct gtcctgcgaa 240
 aac 243

【0134】

<210> 21
 <211> 857
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 21

gggtgcagac agggttttac catgttgccc aggctggcct tgaactcctg agctcaaatg 60
 agtgctagga ttataggga tgagacactg tgtacagcca tcattacata atattacatc 120
 agtcaattat gtaactaaaa ccaaaaagat tttaagatct cttttcacc ccaaggcaaac 180
 caagaacact gataattgag tgaaggaggt ctttttaag gaattaggct ccatagttaa 240
 ttcaaaaata ttcaaaaaga catcaccctc aggccaat tccaaaagta ctatactatg 300
 ctgccccttca aatagcgtaa tattaaccg atgattccag tatgaatcct ctagaactag 360
 aaccacatta gtctaataa aaacaattta gacaaagtcc ttggttgctc aacttgctcc 420
 ctcaagtcgt tgggactctt actttctttc tagtcccttt ctaattcagt tgagtaaaaa 480
 tcagtttgaa aaattaacca gtcagttact aactataaag ttctgtaaat acttcctatc 540
 atcattcact gttttaatca caccaacttg gaaatcaac acttgtaaca gacacgctat 600
 tccaaaaagc aagattcatt tgggtctctt gaaaagaact caaatgaaq aaaaaacatt 660
 ttcattaact cctaatttac acataagtta atcttttaca gtatattaat gctattttgc 720
 atttttgagt agggatttgg ggaatgctgc aaatagctcc aaactcaag tgcacctcag 780
 cagcagcaga ggcagagcc ttacacaag tgaatcagag ggaatccatg ctcttgaaatg 840
 tctagaaccg acgtttg 857

【0135】

<210> 22
 <211> 786

51

52

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 22

ggggtcagaa atatgtctta ttcacttttc aagacttttt tcctgtgttt ttaaaaaatg 60
 aattgaacgg aattgattgg catcacctga atgctgacta ggacattgaa gatcccat 120
 cgtcactcat ctttgtgaga aagacactaa tacgataatg atataaccac cttcattttt 180
 gtatgcttag cagatactag accatgcatt cagcaccatc attagtatta tctcatttat 240
 gatttttaac aactggaggg ttaggtact gttatcatcc ctacttaaca cagattgaaa 300
 aacttcata agagcccaag ctggtaaact gtggagctga gctagatttc aaattcagat 360
 ctgtctgact ccaagtcagt gttctgtcct ataattgtct acagtcactc tcaattagct 420
 ggtgagacgt tagaagctac aggtaaaaat ggctagtccc caaagtctta ccaactcaat 480
 aagtgcacat aattagtagg gaattagtta ggaataaaag gatgttcaca gcctgggaat 540
 ttcaatatct aaaacttccc taggcacctg acctttcctg gctgtaggca ttactcccaa 600
 gaccagtaat ccaggaaacc agataatcaa tcaccacag cacagcttcc ttgttgccat 660
 caccatggct tttagagca tctgtacca tgttttqca cacaaataga gagtgcagtc 720
 ttcaactcgg tgaaagtta tttctgtct ctttgctaaa aacagggtc tgtctactgc 780
 gaaaac 786

[0136]

<210> 23

<211> 782

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 23

cgtagaaatg gggcctcact aggttgccca ggctggcttc caactcctgg acttaagtga 60
 tcctcctgcc tcagcttcct aaaatgttgg gattacaggt gtgagttact atgccagcc 120
 tgaaaatata aagccacaga ttatccacag gctaattagt gaaaacagat tgtggtatat 180
 tgtgggactt agtatagaac aagccttgat tcataacca gaggaaaatg agagactgat 240
 tgttcaataa atgattgact atcaggtaaa tagaatcaga agtqtatgtt gacccctctt 300
 tctataccaa aagtatacta atgatttcaa aagttaatgt aataaaciaa taaagcctaa 360
 ggaataaat aagtaaaatt acatgtttat ttatgttcag caattgtaag gacctgtga 420
 acaataaaa gcaatggaag gcaaaaatta acaactttga cacagcattt ttttatctga 480
 atatcataaa tcagaaacaa aattaaaaga caaactgtga ggaaccgaa taacaatat 540
 ggcaagaat taaaaccctg aagaagtcac gtatgatcaa gggtaacatt aaaataaaag 600
 ctcaataggg aaattgacaa aggggaggaa cataatctat ctaaaaagaa atacagataa 660
 ccagcaaca aatatactca gcctcacaga gaaatgcaaa ttaggtgttt tttcctatc 720
 ctttatttaa agatttttaa aagtgtactac tataccagct ttggtaaagg ggctgcgaaa 780
 ac 782

[0137]

<210> 24

<211> 539

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 24

cgtgacggag tctgcactg ttgccctggc tggagtgcga tggcgtggtc tcggctcact 60
 gcaacctccg cctcccatgt tcacgccatt ctctgcctc agccttctga gtagctggga 120
 ctacgggcgc ccaccacat gcctggctaa ttttgggtgt ttttagtaga gatggggttt 180
 caccatgtta gccagatgq tcttgatctc ctgacctgt gatccaccgc cctcggctc 240
 ccaaaagtgt gggattacag gtgtaagcta ccacgccag ccacaaaaag cctgttttat 300
 aataaggtgt tgtacatctc atgtcattta ttgaatactg tactatatta tgcataaact 360
 gagacaggtt cacaccattg taaqgtcaaa aagtcctaa ttgaaccacc caaagtcaag 420

53

54

gactgtctat atagcctatt gttcctgttt ctctgaagaa ccctaactag cacagcgtta 480
tccactagat tggatgaaag ataattgtgc ttggacaaag gtggttgctt gcgaaaacc 539

【0138】

<210> 25

<211> 534

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

gttttcgcag taacatacca tgttagttca ttttacaat gagaaaatgg gttatacagg 60
aagtcataaa gttatgcaga gtcacttacg agtggttagta ccgtgtcaag ctctatggct 120
ctagcatctg tgcctaaact cctgtgttac atggcctatc aaataatgag gaaaggaaat 180
ttcaaaaatt gtttgccttt taactggttg gaaaaagaat cacaatgaat cacataaatt 240
ttttctattg gttgttagat atccttctga atctccgtga acaatctctg ccccaaaagt 300
agtgggcatt caattcagaa aagaagata atttaaaaaa agataaaaca attaccctta 360
gttacacaat tcattgttaa catgttatag ttgttttaag gaacacattt atggctggac 420
atggtagcgc atgcctgtaa tcctggcagt ttgggagagg ctaagggtggg aggttcactt 480
gaggcagatg tttgtgacca gcctaggaaa tgtagtgaga gtgctatctt tacg 534

【0139】

<210> 26

<211> 322

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 26

gttttcgcag cagctgttct gtgtaggta gagaatgtgt ctttacagggt gggatttctg 60
tttggatgtg tgggaaagga gaaggcatat tgataagcag acaaacagac atatctatgc 120
aaatacga caagcagaaat aggcgaggag agctagtta ttgcatgaaa tcaataaccga 180
agacttggac atccagtcaa gaaaggagag gccaggcacg atggttcaca cttgtaattc 240
cagcactttg ggaaggctggg gcagggtgat tgcttgagct caggattcca agaccagaac 300
attgtaggac cctaactcta cg 322

【0140】

30

<210> 27

<211> 206

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

cgtatcaca ttcaggctat tcttaagcgt ttttctgcca tgatcacatt gtgatgaaga 60
acatgatggg cactagttag taactttctg tgcattgcc ttactctcag tgagggtgcta 120
gtggatttac ctaccctgc ttttgcatca ccactgtaaa tctaatagtg aaaaggcaaa 180
tgatgtctca gtatcactgc gaaaac 206

【0141】

40

<210> 28

<211> 479

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 28

cgaaggtagag tcttactctg tcacccaac tgggtgtgtg tggtaagatc acggctcact 60
gcagcttcaa tctcagcaga ctcaggtaat cctccacct tagcctcca agtagctggg 120
tccagaggcc cacaccacca cacccaactg attggtattt taggtagaga caggatttca 180
ccatgttgcc caggctggtc ttgaactcct gggctcaagt gatccacctg ctttggcctc 240
ccaaagtgtc aggtattcac gcataagcca ctgtgcctgg ctgagatttt atctacttgt 300

55

56

aacctaacaa attagcatga cagtttcctg ggtgctagca ggaacactga gattcctgat 360
 aagaqaaaaa ggacagttta tttctcccag taatgatggt agccagacta ccttcatttt 420
 tgcatacagtt cccagatacc aaagqcaagg tgaatatqga cacttgacac tgcgaaaac 479

[0142]

<210> 29

<211> 877

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

cgacactggc agctcttctc tttccctctg aatagagtcc caaaaatttg ccaaagttgc 60
 taatctcgtt tccctcttaa agggagcacg ctacaattga acccttctct ccggcttttc 120
 agtgtttttc tgatactttc acggacatcc ttaggcacaaa taatttttct ccctccaaat 180
 tcagtcttga aaacatcaag gcagacatg cagctcttgc catttttagc atccatggta 240
 taataggcca aaggatttcc cagctcaagt caaagtgaat tttaaaactg caacatcaaa 300
 atcatcttga gttactcctg tgcaaaacaa acaaaaataa agtatttga gccaatTTTA 360
 acagcttagt aactattaga atatgtgttt ttcacagtct acctgtgcta gatgggatga 420
 agggattata acgggggact ttaggggaatc ctgcctctct attacataga aaatgcagta 480
 tgaataaata ctattcttga cataaagacc ccttggaact aaccaggga attcatcact 540
 aaatatgtgt tcagcacctt ctctgctgca aaaggacaga aagagttaac ttcctccca 600
 tgaaaaagaa tcaattttct tttctccag ggatcaggcc cactttacaa taaactcttt 660
 gtttaatgca ccacttacaa ggatggactc cacttaaacg cacaactcc cgttaaggcat 720
 gtatgggttt atctctgtcc tctatctgcc tgcacttcac tcacccatca tccagatcag 780
 ttttgatctg ttacatctc tcgtttgtca gcacttcaac ccaatttggg ggatccaat 840
 tgtataattt caagatgtga cctagggtg cgaaaac 877

[0143]

<210> 30

<211> 876

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 375

<223> n is a or c or g or t.

<400> 30

cgatgtaaaa atgtggagag ggagtacttg gagagggggt gtattttcgt tttgtttgt 60
 tttgctttgt ttgtagagat ggggtgtcca tgttgccag gctggtctca aactcctggc 120
 ctcaagcaat ccttccagct tggccttcca aagtgtgttg attacaggcg tgagccacca 180
 tgccaagcca agaattttta aaaattagcc aggtgtgttg gtgcacacct gcagctccca 240
 ctctggctt ggctgagqca ggagtgtcgc atgaaccag gagttaagg ttacggtgag 300
 ctatgatcgc atgtgtactc cagcttggga gcctgggtga cacagttaag accctgtctc 360
 ttaaaaaaag aaaanaatta aataaatgct gatggaaaat ctaaatagat ctggacctat 420
 cttccttagg cactcatcac atctctatTTT ttaatttctc caaaggatta tttatggtct 480
 tatcttggcc tgaggatact aagtggaaqt taacataatg ctgtttgagg aaaaataaaa 540
 ataacaggc acttacagga atctgttacc aacagtatct aaacaactga agccaagtgt 600
 tttctggaaT catatctaag atttgtgaa ttttctactg tgaactgagg gctgcattct 660
 tgtgaccaa aaaagctatt aaaaaagaaa agaaaaccag acacgtacac acaacttgq 720
 ggcagactt gttgcaata tcgatgaaa tgacctaca aaagaacttg gactcacaca 780
 aqgaccatag gagagtggga agaaggaaac cagcaccgc tctgaagcaa cataaattgc 840
 aaaaggaaac aactggagat ttaacactgc gaaaac 876

[0144]

57

58

<210> 31

<211> 802

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

gttttcgcag cagtagagag ggacagcctg gggacgcctg gggccctgct gaatcccggg 60
 ctctccaggc acgaacaggg gcatcccgcg tccacgccgc ggggaggagg gtttcaccgt 120
 ctccagggac ttggctcgag gaaattaac tctaagagt agctcgagaa atgttccggg 180
 atggtggatg agcgatcatc cttaaaagaa aatgctattc tgggagctcc aacctgcaat 240
 taacctacag aagggaacctt ttgagaggct ggtgcagcgc ttcggggagg cagattaaga 300
 acttagttgg cctggttgaa gctctgtgag gagcaaaaca gccctctcca ggtgaactgc 360
 ttgactttac cacctgaagg agtattttact gcaagaatta acaaagcagg tgttcctgat 420
 ccaagcagaa ccctgttatt tgaagagcct gagaaatctt atcccgttta caaatgtcct 480
 gggagtgcac ccaaagtcaa acttgggtgg atgaaccgca tcaaagactt ccagaagcca 540
 ctccagtgcac cataagataa atgtcagaat cgcataaccc ccaggatcag agatggagtc 600
 tcgctctgtc acccagcctg gaatgtagtg gcatcattgt aactcactgc agcctgaaac 660
 tccttggtctt aagtgtcctt cccacctcag cctcccaagt agctggaact ataggcacia 720
 gctacatgc ctggtatttc ttttcgtta attttttta aactaaggaa tgaagaaaat 780
 aaaacattac atgactggta cg 802

【0145】

20

<210> 32

<211> 783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 663, 670, 679, 684, 688, 691, 692, 706, 714, 733,
 734, 775, 777

<223> n is a or c or g or t.

<400> 32

cgtagaaaca aggtcttact atgttgccca ggggtggtct caactcctgg gctcaagcaa 60
 tcctcctgcc ttggcctctc aaagtgcggg gattacaggt gtgagacact gcacctggcc 120
 ccttattttg taactcttat caccattata acaacaccga tggatctttt ttaatgtcgt 180
 cagtctgccc tactaaactg caagctgtgt ggaggcaaga accatgtctg ttcactgctg 240
 tattttctagc accaagtggg gcgtctggag cacaggtgag agtaaccatt ataaacggtc 300
 ctcaccattg tcccagccat ccagaataac cagctaactt cacagagtta agaggttaa 360
 actttcagat cagttgggtt cacagatgtg caatattgtc agatgaaaag taaattcaac 420
 atcttcctgg tttccaaagg cagaatcaag aaaaacctga aaaacaactg cggaccctct 480
 gaatttaaac tgacaqctaa cttcagattc aaaatttggg aatcacgcct ataaaaccaa 540
 gcaaaactagt agattgactc tggatgaaa caccatcatg ggtaacagcc ctgcctccca 600
 tctactcaat ctggacaaaa agagggaac aggc aaatgt gtgtgtcttc tgcctgccct 660
 tanttttcan ccttccantt ttantggnac nncgaaaac cctggngtga aatngtaacc 720
 cgggtccaatt ggnngaccct caagcatgc aagcttgca ctggccgtcg taatngncat 780
 caa 783

【0146】

<210> 33

<211> 272

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

59

60

cgtaaatgcc tgatttata ctgttgatgt ctacttttaa tgaacaaac aacatgttta 60
 atgacaatta cacttccaaa gtgaggagaa acggcaggca gctgccacct aaaaatcagc 120
 cctgattctt ttctcaggtc tcaggctggc ttctctctt gataactgca atgctggtct 180
 ttggaggagg caaaaggaga gcccacaggg tgggaaaccg tctccccata ttgctgtgga 240
 gtatgtgtgt ctttaatttc ctggacttga tc 272

[0147]

<210> 34
 <211> 684
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 663, 678
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 34

acaagggttt tcgcagatga gaagatgaga aaggctacta gcacgtgtgg cctgccacac 60
 agcaggcacc cagtgaagggt ggactcaact tccatgaagc ataagaggca tccgtctgtc 120
 ccaggccttt gggtagggcac ttgggccttt tggagtgcc tgatgggttt agggaaatttg 180
 tcttctcttg aatcagctg acggtcatg aatttgatg attttaaagt ctctggctgg 240
 gcattttggc tcatgcctgt aatcccagtg ctttggaggg tggaggaggg aggattgctt 300
 gaaccagga gttcaagacc agcctgggca acagtgaat cgcgtctcta caaaaatttt 360
 tttaaaaaat tagctgggca tcagccaggc gcggtgtctc acgctgttaa tcccagcact 420
 ttggagggcc gaggcaggcg gatcacgagg tcaggagatc gagaccatcc tggctagcac 480
 ggtgaaaaca tgtctctact aaaaatacaa aaattagctg ggcattgggtg tgggcacctg 540
 tagtcccagc tgcctgggag gctgaggcgg gagaatggtg tgaacccggg aggcagagct 600
 ggcagtgaac cgagatcgcg ccactgact ccaacccggg cgacagagcg agactccatt 660
 cgnaaaaagg atcaccngt accg 684

[0148]

<210> 35
 <211> 536
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 35

gttttcgag ctactaggta aaactgatct taagggtata gcaggctatt tcagcagctg 60
 gcttgccaga taatccctgg gcagggtgct gtgccttaag tgcttttctt ttccttttct 120
 tctccctca tctcatgact gtaatttaac tgggtatgac aagataattc caatttatat 180
 aatcaatttt cacaatatcc aatgcatcca aaattaattt ttctttatat ttttatgggt 240
 tacttgagtt ccatgtactt gttataatgt attgaagttt ataattaatc tttcgaatgt 300
 aaacttagga taattagaat gttgaagata tgatgactat attatagaaa tactcattgg 360
 gctatgcagt taatatgctt cagacgtggt atgtaaatgt tgatggaaac aatatttcat 420
 gtcgggttcag attcagtggt ttattttttg aaacattgca gtggaaattt tatgtttaat 480
 tctgttagct ggtaacagaa cttctggggc aattttgttt cagtttggtg taactc 536

[0149]

<210> 36
 <211> 619
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 36

ggtaggggaat ggtgtcttac tgtgcccag catggtcacg aattcctggc ttcaagtgtat 60
 cctctacct cagcctccac cctgcctggg gtctccctga gggctgggac tgagatctgt 120

61

62

tgtgtgtact gccatattcc caaaacctaa acgatgcctt gcatggaaca ggggatcagt 180
 ggtgatttgt tgaaggaaaag actcctgtct gtccccactg tcctggcctc caaaccccc 240
 tacctgtgag ggttacagga ccctctggg aggggccgt ccaacagctg gcttcgttgg 300
 taacagtggc tgtaggggtc ttgtcaggt ctgggtcttc tgagagtaga ggtctccag 360
 ccagcatctc aagggtcctg ggggataaag gtgtgtcagg atgccacctt acaccagtc 420
 tgtcttgcca aggggtgctg gggaccttag ggtgtttgt ggcaaacatc acctctgtgg 480
 catctcttgt gtctgggag tctgaagaat ggtgttttg ggaatcagg tgagttttt 540
 ttaaatagga cttgaaaaag catctgaagg gccccagata actttgaggt tcatagagt 600
 ggattatagg gatcgaac 619

【 0 1 5 0 】

10

<210> 37

<211> 788

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 37

cgatatcagt catgtggga ttctcagtca ttcttttagat caggctagat ttaggacaca 60
 acattcagt atagctcttg acctgagctg ctgatgacca ctgccctggt ctgcaagag 120
 gatcaatctt acatgtggat gacagtgcac aatatgatgg gtaaaccaag gtatcatgaa 180
 aaatatgggg ctcttcttcc aaaccaggtt gttcatgctg atgacatcaa catacccaa 240
 tcatgatttg ctggttaca ataaagcatt gcaaaaacca cactggcctg gaatagcagg 300
 gatcatcaca aaactaagaa aagtcttggt tattcttcca caaactcagc gcaacattcg 360
 attggtaggg caccgtggg gaccaggaag agatagagat ttagccaaga tatgccccaa 420
 agccactgct ttctggact caaacagggg gattagggaa acaacattcc ccagtttcta 480
 tgcaaaagc caaagggaac acagacttaa atatcatgac atgaaagtta cttcacttga 540
 tgaaattaca aaatcattgg taattgctga gaatcttca cctctagggt tttaaatgc 600
 aaaacccac cactagagtt aatgcctat agtcaatctc tcttctatga gggagggttg 660
 tcggggagt ggtatggta ttgctggga atccctaaag aagacagaga ggcacaaaat 720
 gatggagaag ggcaccagag aaacaatctc ctcaaacac aattacttta ttctttggcc 780
 gacgttg 788

【 0 1 5 1 】

30

<210> 38

<211> 481

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 38

gggtcactc atggttagct atttcttat gtcactatt ttcttatgct caattcaca 60
 acttgctttt tatctggtc agatggcaga tagacatgcg tggagaataa ataacatgct 120
 atggaaaag cccttgaggt ggaataagaa aaccttgatt aaaatccaag ctcttaataa 180
 cattattaat gacatgagg gtatgtgtc tttaacctc ctctctgagt ctgtttccta 240
 agatgcaata attacattag ctaatgcatt taaaagggtg atcactatgt acaagttata 300
 tattatgatt agtttgaag aatgggtat atcttatctc taactttaat ctaagtttc 360
 aqaaatagaa ttgttcata gacaagaaca taaggggca actgggacac acaataggtt 420
 cacattggcc tcagttagct acqaatatag aggtaggcaa acagcagaga cggatcgcaa 480
 c 481

【 0 1 5 2 】

<210> 39

<211> 192

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 39

63

64

ggtgtgtgta caagaagcat gaggacttag attttcattt tataaatttt ttaatcattg 60
 gcattaagta gacctgcgaa aatgagaacg aatatatatt aagtaaaatt aagttcaaaa 120
 gttagtagta aacaccatgt gacagaagct gggccagtat atatgtaaatt ttcacgtgtt 180
 taggatcgca ac 192

【 0 1 5 3 】

<210> 40

<211> 821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 40

cggacaaaqa tgatttattt tcatacctaa agcactttat aatattctct ggaaaaatcta 60
 aaatcattct gttatcctaa catttttata ctatcatcat tttagaaaat aaaaggcctg 120
 cgttatatac tagaaaaatt tcttcattat atgcaaaata tttatctcct ctagttaaagg 180
 agattaaaga acaactgcaa gaggaaggaa ggtcctgaaa gtgtttcatt tggatctac 240
 ctacccaac cccaagacat aaagacagat aaaggcacta agatgctagt atgttgcctag 300
 tcctttcaat aaccagtcga gtccatacag ataaccatg ggtatatattc aagccactct 360
 ttgagccatc gatggtcatt atttggttag ttcaccaag gtaaggccat accagctgtt 420
 aaaatgatgt agagattaat caacagggt gccacttgcg aatccccctc aaggatgctg 480
 tgcaaaagggt ctcatgtgtc ctgatgagta atcttgtgac tgtacatatt cctgggtgca 540
 tgtccacaaa tactgaggta tagcctgcat gccactaaaa ataacaaagg tttcagggt 600
 ggagacattg tcaaccacac tgtcatgacc atctatagct ccaggactca gtggtggggg 660
 aacaatattt aacggatgtc cctggcagaa gaagcctgtg agtacttcag cctcaaacac 720
 atagatcagc ttatctgcag cagagatttt cttggccttc tctgccagggt ttttgaggtt 780
 cttggtgaag tatatgccag ctccgtattt tggatcgcaa c 821

【 0 1 5 4 】

<210> 41

<211> 669

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gttgcgatcc cctttgacag ttttgaatg aaggcaggaa gtgaatttga gcaaggcccc 60
 cacgtagcca tgtgaccgga gcaaggcagc acccgcttg gagccccctt cccgcctgcg 120
 agggagacct ggcgtctgcc ccgctgctcg cagagtcacg ttgccggcgg catcaaaggg 180
 cgaggaaaag atgaggaagc gctttgtggt ctgaggcagc ccctctgtca tgtgtgtctc 240
 cctattcttc ctctctgtct tcctctgtct cccctcttc ctgcgcgccg gcaggcacc 300
 tcgctactca ggagtctgt ccatcctcgt tttgtgtggc tgactcagtt ctgcagcccc 360
 cttctccca tgcaaaaagg ggacagtgtg gcaaccgcgc cccaacctct attcttggtg 420
 aatttaaaat gggggttccc agagtgggtg ctggcacccc aggggacacc acacagacca 480
 ccaggctgca ggaggagac acaggccgtg ctgtctgtgt tatggagtgc accctttaa 540
 agttccgagg tggctagcc agggggcggg ggctcacgcc tgtaatcca gcactttggg 600
 agggcgaggc gagttagga gatcgagact attctggctt ggctagcgtg gtgaaacccc 660
 gtctctacg 669

【 0 1 5 5 】

<210> 42

<211> 398

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 42

gatctgactg ctgttggat gagagactga aatagaagag tcaaagttga cctggaagtt 60
 ataaccctgt ttaaccaaga gatttaacat tgacattgat aqaagtaagg gtgaacttaq 120

65

66

atggggagcc cattcataat tgatttttgt tttttcactt gcatgcatag tagtcaaaca 180
 atatagaaaa gtattcagtg aaagtctctc tctcgatcta tctctcatct atgccagtc 240
 ccttccttgg agaggatcac tgttaccagt gtctgtctaca tcttctctga gaggtgttaa 300
 gctaggggtc ggccaactgt gacccatggg ccacatccag cccactacct aattttgcgt 360
 gacccttaag ctaagaatgg ggtttatatt tgggtccc 398

【0156】

<210> 43
 <211> 424
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 2
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 43

cnaatagacc ttgtgcattc tactgctgcc cagctgctc caactcagtg cccactggaa 60
 cctaatgaa atccacatc ctaaccacgt gcaactggc ttgcatct ctctcacc 120
 aactctctcc aatccccatt ttattcatta tctccagcca tgctggactt tctctaccc 180
 ctttcttcta tgttgaattt atctctctca ggcctttgca ttgttcttct ttctgcgtgg 240
 aatgttttga agatcctggc taaaagcagt acctctcga caaatcattc tgccatgtta 300
 ctcgagtta tctttgtcac agccctatga gagcttattt gtgtttactg tctatttatc 360
 cccattagaa tataagttcc aaggggttat ctactgact gctgtacccc cgtgcctgta 420
 tcga 424

【0157】

<210> 44
 <211> 788
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 44

gttctagggt aatctgagca atctcttcac tttgtctgt gatgtatttt agcagtgaat 60
 tactctctct ggctaagagc ttcacatctt cagtgttaat tgtggttctt ttcqcatgtc 120
 ttgcaaacat ttcaaggctt ttggcaaaat tttcacactg tcggaaagtc agctccgaaa 180
 tggccgcaat ggtctgtttg ctgaacttgc atctctttgt ccaatgcaac tttctcgcga 240
 aagacaaccc acagtatagt gaactgctgc cttagcctc gtgttcttgc aacttttctg 300
 aaggttttgaa cttctcaaaa gacaaggggc aggttagaca gctgctgcag tgaactttg 360
 tagagaggaa actccgcgt ctggagctca ttccgcggtt tcttcagtcc gtcctcttta 420
 aggtcggcac tccgggtctt gcttttaagc ctcttcacgg caacgttctc agcctctgac 480
 gccccatag cccggcgtg atgaaaggaa cgaatgggat gcccgcagct accctgacaa 540
 gtgattattc ttatgacgat ttgcagaga agaaaattgc gtctgggccc gagtcgatac 600
 gatcacaagt tgggcggggc agagattcga acccacatct aaggacgagc tctgggctg 660
 actggtccgc accgcgtccc tgcacagta acgaggggtc gacgcctcca gggccagcgt 720
 tccagagctt cggcccgaac cggccaccgc gtacgggctt cactggaat gtctaagtc 780
 gacgtttg 788

【0158】

<210> 45
 <211> 831
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 45

ttttttttt cccagagaga gggagacag gaaatctgta tctgctactt ttcataagtc 60

67

68

accagcaa atttttaact cttttttct ctcaatcttc aaatccaatc aatttccaag 120
 accttttagat tccacttttg cagtttctct tcatcacatc accttctttc caatccctct 180
 acaattatca agatttccct tcttcttcag taacccacc caccaataac ttcttctcat 240
 gccaggtctc tcccttactc aatctatcct ataattagca ccaagttatt aggttacaat 300
 tccctcatgt gtaacatgga gatagaaatt actgtacagt actgatttga ggattaaaca 360
 tgattatatt aaccatctaa catagtctct aacatatagt aggaactcaa taaatgtcac 420
 ttctcttttt ctactctct gtgaaatcaa aacagtqacc tggcattcag gggcctctgc 480
 aatctacca gttccctagc tctgtccatc aaatattccc ctactgtat ggtgcacgtt 540
 ccaaccaaac tcatactgtg tgcagtattc ttgacttgg cctggcattt ttatgcagac 600
 agatcactgc tcatgcttcc catccttaca tttagagtga ctttctctc catcttccgc 660
 ctaagtctta ctgacctca aaggtttatt atctcaatag ctgctgcctc agaagcctt 720
 tcttaagtgc ttcatacaag tgagaccttc cctctctct caatccctg aaaccaatgg 780
 actacgtga cagagccttt tggcagctct ataatatgt gcctgtatcg a 831

[0159]

<210> 46
 <211> 866
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 859
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 46

tcgatacagg gcaaaactgag ttgatctgca tgagagagtt aacaggcatt tgggggctgg 60
 aagctgacag accagagacc gggaaagtct cggaaaaggt tagcagcaga gtgagaggtc 120
 aagaagagag cacaagtcag atcctggtta ggaagctccc atagtggcaa atgaccaagg 180
 cgtttctagg acagtaatgc ctcatgtcca gccttaaatt gctacctagg ttatgctgtg 240
 gtgtcgcctt ttgttaccat caaacctcca ataaaactgc ataacacggc cgggtgcggt 300
 ggctcacgcc tgaatccca gcactttggg aggtgagga gggcagatca cttcaggtca 360
 ggaattcaag accagcctgg ccagcatggc gaaaccctgt ctctactaaa aatgcaaaat 420
 tagctgggtg tggtagcaca tgcctgtagt cccagctact caggaggtcg aggcgggaga 480
 attgcttaaa gccaggaagc agaggtggca gtaggccgag atcgcgccac tacattccag 540
 cctggacaac agagcaagac tccatctcaa aacaaaagca aaggttgggt gcagtggctc 600
 acgcctgtaa tctcataact ttgggtggct gaagcagggc gatcacatga ggtcaggagt 660
 tcgaaaccag cttggccatc atggtgaaac cccttctcta ctaaaaatac aaaaattag 720
 ctgggcatgg tggtagcagc ctgtagtccc agctacttga gagactgagg caagagaatt 780
 gcttgaacct gggagtcaga ggttgcgggt agccgaggtt gtgccattgc actccagcct 840
 gggcaacaag agcgagatnc catccg 866

[0160]

<210> 47
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 47

cgaaattcag gcgatttatt gtaaacagga taaccctagc actccaccat actggctgtg 60
 tcacatgctc cctctttcac atcaactggt caaaaaagaa gactttctta agaagcctca 120
 ggtaactaat aacttagttc cacaatctc attactaag cactgcgtaa actgcagtat 180
 ctggggtagt ctgttattgc tcatggactg cagcttggac ccatctaaat gaatccatta 240
 gtatgcctga gtgatcaaca gcagctctag atccaacctg gaaattggaa aatgctgacg 300
 cataccaaac aattgcaggt tcatggaaga ctacatgaga ttgctctcag atctcttcat 360

69

70

gtgtcattct cataaaaaag acacttaaat ttcacccatt ttttaaaaaa gagctaaaaag 420
 ttactcaata gcacataatt ttccacataa aaggtaggtg gatttttatt tactagtaca 480
 gtggtggtgc gcaac 495

【0161】

<210> 48
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 48

cgggacgtgc agtgacccca cttggcagca gacactcatt tctgatattt ttgtatgcca 60
 agtcttgggt aaaacaacta agtgatctct taaggaccca ggttcctttt ttgtccctgt 120
 tccttgcctc tcaccaccac tttttcatg tgccaccctc tcataagaac tcagaagccc 180
 aggggtggagt caaagggtgc ttttaaatcc cctagtggca tatgaaattc tggatgtttg 240
 tgaattttcc tggggaagg gtctatgtgt gccattagat tctggaagg gtgtgtgacc 300
 tcaaaaaaag gtttaagacc actggaccga gtctcttta aatggaagt catggatcag 360

【0162】

<210> 49
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 49

ctgatccatg tgatagaac tagggcagct tatcaatttc atgtggcgta agttagcagt 60
 ggggtggctg gagctgaagg atccagtatg gccttgcttt gatgtctggt gcctcaactt 120
 ggaatcttca gtcattctgg ggtggtctg agaaggctgg tcctcattca tgactgtaac 180
 acttgatagg aggagttggt ggtagccagc tttgtagcca aactaccaga gctcttaaac 240
 aaatcgtaca tcaggagaa agcttaaatc ttgattttta atgactgttt tgggcattac 300
 tttcagaata attattagaa gtgccttgat taaacttaga taactaacgt taaaatatac 360
 gaaatcagat agtaaaagtgt ttcttgggaa atggttgaag taaccagttt tgatattatg 420
 tttgataggt gcaaaaatta gtatttcgcc aggggcgggtg gctcacgg 468

【0163】

30

<210> 50
 <211> 404
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 50

cggcagagct ctgttacaga tatgaaaaca aaatgtgaca caatgaagaa gctgcataaa 60
 aataactgaaa cctaagggtat ctgtagtata taggatgtac cctggcttac catagaaaag 120
 tcttttagata gtaaatagca ctaagtctaa aagcaaggag ataagatttc atgttggata 180
 ctgtttcaag aactgtattt ggaatattaa aggaatcct tatgttagta agtttaaaaa 240
 accaaacatc atatacaaaa taaaatttta gtatgataaa acctagcttt tcttattttt 300
 taaaaggaca tcaactata taattgctca agagcaaat ttagtgtttt ggtgagctgt 360
 atttcacgtt actttagca attatatttg gtgacatgga tcag 404

【0164】

<210> 51
 <211> 731
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 51

ctgatccatg accgggtaaa aaatgtcttg aaatcacatc aggtcatca aagacattta 60
 tatgatgaga gagacctaga gaaagatgat gaactggaac tgaagaag tcttttatgt 120

71

72

agagactctg cctatgacag tgaccccgag tatagactg ttcacaggag caaagtcttg 180
 gaaccaaccc aatgcccac caacgataga ctggatacag aatgtggaa tgcaccatat 240
 gtccatctct gaaagtctct gcaggatggt ctgactcacg cgaagtgggt ttgagataagt 300
 tgtgttatac ctcaagttag gtaaaagtcga gagatgaact aacttaaaaa gtagtgatgt 360
 ttacatagaa tctaaattgg aaaagacaat aatatcagca ttagaaagt ttgcctttaag 420
 taaaaaaaat tattagccat aataggtttt acattcttcg taatagaata tcctaaagca 480
 ataaaacctc cactatgtga actctaagtt ctgaatatcc gaatttttca aatagttctg 540
 agtttatattt aatttggtct ttactgacta gaacacttcc taatttatca catcattttt 600
 aacctctca aacatactga atatatattt tccagggtta ttgaggata attgacaaac 660
 aaaaattgtg tatgtaaggt gtacaatgtg atgttttgat atgtgaatac atttgatgat 720
 tctggcttcc g 731

[0165]

<210> 52

<211> 676

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 52

cgtccagggt tctttatttt tgtctgctgc caatgtcgtc tcgcatgcct gcaccctcgc 60
 atgcacgctg cccgcatgcc acgtgccacg ctgtagccac agacccttg ctggggcctc 120
 acccaaggcc aaactccaaa cacaatcaga accagccaaa gaagcacttc ctgggcacgg 180
 ccaccagctc tcccgctccc agtgtgggcc ggtccttcca gggccgagg gctgcatttc 240
 taccagccag cccagggttc tcccagggt ctgcattca agggcaatta cattttaaaa 300
 agaaaaacag aaaaagggtta atcacaaaac caaccctcac ttcacagggt ctgtaagtca 360
 ctcatagaac ttgtcttcc cggagacagg gtcccttccc cagctcaggc acaacagagt 420
 ctggcagggt ctggcaccct gggcctctc cgggagcctc ccatttgggc agtggagcca 480
 taaacgggga tccgagaaga gagtatccac tttttttta caggagaag ggactcacag 540
 cataaacggg ggtggggggg atcctgattt tgaaaataat ctattttag ctctcttct 600
 atcaaaacca acacatcctc ttcttctgc caatcctctc cccacggga cactctctg 660
 gttcgggacc aatcca 676

[0166]

30

<210> 53

<211> 280

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

cgaatgtagg ttgttttatt gtaaatgtca tcaaatcca gaacagcaga aacatattaa 60
 tcagtttgaa attttagaaa tccttttagca cttgaaaaag agtattacaa atgcatttat 120
 atcacataga aagtcagcga atacaaacta gacaagcagg acatagttct ttcttggcat 180
 tccaggataa taagaatatt tatcaattaa aaggtaata tctgtcttcc tgaaataact 240
 ccaaacctga gtcaacacac attcttttcg gattgggtcc 280

[0167]

<210> 54

<211> 282

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 54

ggctaqtcaa gtqaagcaac aggaatgtag aagaacaaat aaatctgtaa gtagctgtga 60
 tcaattagtt gtaaacagca ccgcacttgg accagcctgt ggtcaccctt aacatctatc 120
 caaaagctga tgaaagcagc agcctgaagg catcacgtgg tacaagagga gcaggtaggc 180
 ctgaaagagc accccacccc aacttccctt ttctttctta ttctctacta ttctcacat 240

73

74

ttctttctac tgcctcactg gttcttacac aggattgggt cc

282

【0168】

<210> 55

<211> 317

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 55

ggaaccaatc ccagtgtcca gcaagagggg taaagttaag taaattatgg aagattcaca 60
 tggtaaaaca gcatgaagcc attaaaagta ctatttctga agagttcata acatgaaaac 120
 atggttatgt gaaaaatggg gcacaacagt ttatatactg tatgaagata aatataaaat 180
 atgcggccgg gtgcgggtgc tcacgcctgt aatcccaaca ctttgggagg ccgagggcgg 240
 cggatcacga ggtcaggagg tcgagaccat cctggctaac acggtgaaac cccgtctcta 300
 ctaaaaatac aaaaaa 317

【0169】

<210> 56

<211> 453

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 56

cgagacaggg tctcactctg ttgccaggc tagagtgcag tggcactatc atggctcact 60
 gcaaccttga cttctcaggc taaggtagacc ctctacctc aacctcttga gtagctggga 120
 ctataggtgc acaccactat gccagctaa tttttgtatc tttttagag acagagtctc 180
 accacgttgc tcaggtggt ctcgaactcc tgggctcaag tgatccacac acttggtctc 240
 ccaaagtgtc agaatttcag gtgtgagcca ccacacctg ccaataccta cttttcttc 300
 atgtctcaa ggaggtatca tttccttatg gaaatcttc ctaaccactc aagactcgg 360
 taagtgcctc tcctatgtgc cctgcagca ccattaatga atttcccta tcacagtatg 420
 gttatccctc agtatttgtt ggggattggt tcc 453

【0170】

<210> 57

<211> 491

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

ggaacccaat ccaaatgtcc gtcaatgata gactggatta agaaaatgtg gcacatatac 60
 accatggaat actatgcagc cataaaaaag gatgagttca tgtcctttgt agggacatgg 120
 atgaagctgg aaagcatcat tctaagcaaa ctctcgagga cagaaaacca aacctgctt 180
 gttctcactc atagggtggga gttgaacaat gagaacactt ggacacaggg tggggaacat 240
 cacacagtgg ggctgtcgt cgggtcgggg gctaggtgag ggatagcatt aggagaaata 300
 cctaattgaa atgacgagtt aatgggtgca acaaaccaac atggcacatg tatacctatg 360
 taacaaacct gcaggttgtg cacatgtacc ctagaactta aggtataaaa aaaaacaaca 420
 aaacttgggt ctgactactt agaaaatagt taaccatgat caataaata ttgccaatt 480
 ccttcaactc g 491

【0171】

<210> 58

<211> 255

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 58

atggcccaca aatattcctt ttgaaaatga acccaaatat aaacttaata tgcacagagc 60
 aggcacagac atccgcgaaa tgtcactctc gaggatgaac atatacatatc tatacacaaa 120

75

76

gcaatcaatc atgacgacag agattcaacc aaatctaagt taactgtcga agaaaaggtaa 180
 agatgggttt attagcttca ttaactagt aactgcaact agagttatcc tcagtattct 240
 aaggggaatg ggttc 255

[0172]

<210> 59

<211> 403

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 59

aatgttcatt actttaaaag cttacattta ggaaactcaa gctttgcttt tctataatgg 60
 ttaacttttc catattatca taagaatcaa cttctgatt aatatttctc cttttttct 120
 taagaagtca atagttcttc atatccacag tcatgagtca ttttgagga catgccagaa 180
 ttaccaatgt aactgtgagg caggaaaagt aactccag ggaagtcaga gtaagcctgt 240
 ttccaccgca gcacagcagt gacacagct aggcagaatt ccagcagagt gcaaatcagc 300
 atcagagaga gatttccag ggcagacaga gcactcagaa tgcttccaac caggctgcta 360
 tgcacaaaa gcttggttaa cttttctct gtggcgattg atc 403

[0173]

<210> 60

<211> 523

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 60

cgtagagatg gggtttact tgtggccag gctggtctca aactcctgag ctcaagcgt 60
 ccgccgcct cggcctccca cagtactggg attacaggtg tgagccactg tgcccagcct 120
 aaaggtttta attacagaaa atctcaatct tctgcattta aaagatcagt ttgactgttc 180
 tgtaaaaagt aagaaaaggga cagagaaata ctttaggaag ctattgtagc agtccagaat 240
 gagataataa ttgaactac agttcttgat atactttggg tatctgtccc caccgaagtc 300
 tcatgttgaa ttgaatctc tagtgcagaa ggtggggcct ggtgggaggt gcctgcattc 360
 ggattatggg ggcagatccc tcatggcttg gtgcagcttt cagcagatgt agttcttggt 420
 agatctgggc attgatagt atgtggcaca tccccgcc cgccttactc ctgctttcac 480
 catgtgatgt gcttgcctcc ctttgcctt ccactatgac cga 523

[0174]

<210> 61

<211> 465

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 61

cagggaaaga tggggtttca ccatgttggc caggatggc tcgatctctt gaccttgta 60
 tccaccacc tcggccccc aaagtgtgg gattacaggc gtgagccacc gcgcctggtg 120
 taagtctgta ttgtattct aatgaaatc ttaggacact gaattaaatt tagtaaaag 180
 ctttgaggag ggtaccaatg gggatccaga actcgctaact gctctttaca aagctgacat 240
 cagggaaagta ggcatacaca ctagggtta actatgtaat aatgtaaaat tattgaaat 300
 ggattaatga cactaaatgt gaagcaaac aatatagttt aatgggtttt ttatatttt 360
 cataaatatt ttaaaggttt tattgatcat gttcatgtt gcttctttga cttgtgagta 420
 gcatggagag taaagtttgt ggaagtaatca agtggctatg accga 465

[0175]

<210> 62

<211> 417

<212> DNA

<213> Homo sapiens

77

78

<400> 62

cgttcaaagt agctaacatt gcctttggtc ttttaataaa tgattctgaa ttgttgagga 60
 attcttggtt ttttcttctt gttgttggtt tgtttttttt agatagggtc tcacctgtc 120
 acccaggctg gagtacaatg gcacgatccc agcttactgc aacctccgcc tcccagggtc 180
 aagcgatcct cccacctcag tctctcgatt gcagggtgtg gccactgtgc ctgtctggaa 240
 tgctactctt aatataaaac aaatactatg tttactaacc acattcattc ttgggttcac 300
 tgtatccttt ttgtccact agagtctacc ttctgattct ccccttccaa gcaaaagaa 360
 tcttgatcct ttactgtcag tcttgattcg agtgaatgag tactggccta tgaccga 417

[0176]

<210> 63

<211> 403

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 63

tcggtcatag gctctctgca gggggaagca catcacacgc tgttggtca ttctggcagt 60
 ccaacctggc attgtcttta cacaatcctg catgcaactt tgtattcaca ataactcagga 120
 gcatttcac ttttattccg tagcaatagt ttcagggggt ctgcctacaa tgattattgt 180
 aaaaattcaa ataaacaaa atttttatct tagaaactga aagttcccct gtcactgaa 240
 ccttaagac aactattgtt aatatattat tatttcaaaa attgtgggcc agcagtggt 300
 cagcctgtg atcccgacac tttgggaagc tgagggtggc ggatcacttg aggtcggag 360
 ttcgagacca gcctggccaa catggtgaaa ccccgctct acg 403

[0177]

<210> 64

<211> 400

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 64

cgtcaatagc atttctttcc atttatggta caaacattgt cattaaatac atttataact 60
 ctttccataa aggtcctata tttctgggtt cacattactg taagggtctca tattttcatt 120
 gtttttgta aaggtatctc tattttttaa gttgtatctt ttaatttttt tatgatggaa 180
 aatttcaaac atacacaaaa gttagagagaa cagtacaatg acccctaggt accatcagca 240
 gattcacagc ttatcaattt agagccagtc tcttctattt aggggtgcca gataaaatac 300
 atgttcttgt ttctgggcc cctactcctt tctctaagtt tatctgtcta cttttgtgt 360
 gctagttaa ctctgtctca atcagtaccc ctatgaccga 400

[0178]

<210> 65

<211> 390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65

tcggtcatag caaagaaaga tgagggatag taggacagag gtatatattg tacatagaca 60
 atcaaaacaa agataaaagt catgagtatg attacagggc tgggtggtca cgcctgta 120
 cccagcactt tgggaggccg aggcaggtga atcacctgag gtcaggagtt cgaagaccagc 180
 ctgactaaca tgggtgaaacc ccgtttctac taaaaataca aaaaattagc cagatgtggt 240
 ggcgcacgcc tgtcattcca gctacttggg aggctgaggg aggagaattg cttgaatccg 300
 ggaagcggag gttgcagtaa gccaaagatc caccattgca ctccagcttg ggaacaaga 360
 gcgaactcc gtctctaaaa aaqaaaaccg 390

[0179]

<210> 66

<211> 307

79

80

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 66

tcggtcatag tcacatatgg aattttgaga aaataaagca tgctgtcttt aggaattttt 60
 atacttcttt gtctttcttc cttaatatct gcttctagct gctcttgcca atgatgaatt 120
 gttatgtatg cattaatggt ttgcagccca aaagtgttcc acatttttcc tatataagat 180
 ctgtggagtg tgtgtttcaa agagagaact acagaaatgt taaagcagga aaacctgaat 240
 gtgatgtgca cattttcatc ccacatggac aatgtatgtg ttttaataaa tgggaattttc 300
 agatttcg 307

[0180]

10

<210> 67

<211> 678

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 651, 674

<223> n is a or c or g or t.

<400> 67

tcggtcatag agtgaagaag ttaatgggta aataatctga cactgataac cagtatgaaa 60
 ataatagtgt taacagtact ttaaaaatgg cagtggaaag aaccaagtg tccatggatg 120
 gatgaatgga ttaacaaaat gtggtatgta catatagtag aatattattt agccttaagg 180
 aaggagtcctg acataatgct acagtatgaa tgaccttgaa gatactattc taagtgaat 240
 aagccagtca caaaagtata aatactatat gatttcattt atatgaggta cctatctata 300
 gaagtcaaat tcagagagaa gtaaaagtag atggtagtgt ctgagggttg aaggagaggg 360
 ggtaggaat ttgtatttga agagaacaaa gtttcatttg aggaagatga aaaaattctg 420
 gggatggatg gtggtagtgt cacaacagtg tgaatatatt taatacccta gaactgtcac 480
 ttaaatggg taaatggta aattttatgc tatgtatatt catggccagt aaaagtaata 540
 gcaaaaactg cagttacttt tacaccaacc ctaataagca caataaaaag aatttaaaag 600
 ggcctggtgt ggttgcac accatagtc ccagcacttt gggaggctta ngtgaggaga 660
 ttgcttgagc ccangaat 678

[0181]

<210> 68

<211> 873

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 68

cgtagagaca ggggtccact atgtcaccca agctgggtct caactcctgg gctcaagcaa 60
 ttatctcgtc tcagcctccc aaagtgtga gattacagat gtgagtcacc atgccagcc 120
 ctatacaaaa agtttagaga tattagtgt cttctaaatc ctatgataaa cggccttgaa 180
 caaatcaata aaatacaaaa tatgaactgt tggcagtttt aaattgcatt ttcaaatgc 240
 agaaactgtt acgttttaag aaggaaatgt tctgcaacct cttttatca cttgactttt 300
 tatatttggc agacagtcct agtaggcaaa gtctggcttc cagaacacag actgttgcca 360
 tttggatctc ttttatcaaa ggaaggcaat ggaatgccat tacaatttag attggaattt 420
 cctacaggat tctttgcaac tccttctgc tttccagcta gctttgaggg agagcttagc 480
 tagaaagtga aatttttggg tggaaattct atctacaagc aagataaaaq agtaattagg 540
 taqtcctttc atattttaqt ggggacatag aaaatgacaa gtcactttgt aaatcaaaaa 600
 caaaaataaa tatgcacagg ataatggaac ttgaatctac ctgacaatat gaaggcacct 660
 tgtttgtata aattttgaga taacttaatc cagtaccatg tgctgataaa tcttgataa 720
 agagactctt gggaggcaat aggcctccga tttcttaatg ctacatgaca tctattagaa 780

81

82

gcttttggtc ttgggaaatt gtggccaatt ttattttcta cagatggcca cacagtatct 840
ccaatcccat agattcttat gcactatgac cga 873

【0182】

<210> 69

<211> 620

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 69

tcgggtcata ggcattgttc agtacttgat agcaggagat tacctggaag aagtcagaga 60
gccatcttga atgactgtgg agttagctgg ttttattata ctcttgggtg acatttccag 120
ctaataaaat taqaattaaa attataatct taqaagcaag cctctgggaa atatgtaatt 180
aaccttttgg aatttaacaa gcattgtgtg tacctccagt acctatattt aagatgcttt 240
aacctagcat ttgaattgat gccaagatgt gcaagacata gtctctgccc tcaaaggcta 300
ttaagagaca gactatatgt acacagattt ttttaaatga tttaggttta attcataaaa 360
accctagaag aaaacctaag caataccatt caggccattg gcattggcaa ggaactcatg 420
actaaacgc caaaagcaat gccaacaaaa gccaaaatg acaaatggga tctaattaaa 480
ctaaagaggt tctgcacggc agaagaaact accatcagag tgaacaggca acctacggaa 540
tgggaggaaa tttttgcaat ctgctcatct gacaaaggac taatatccag aatccacaaa 600
gaacttaag aaatttaccg 620

【0183】

20

<210> 70

<211> 545

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 70

aggagtcta gggctttatt acaaatggag ttgactgcta gagaggccct tctccaatct 60
ttcttctgta ctttcttccc tcccaaagac atccctctag gggaggtcag taggccatta 120
ggtaggagga aatctggaga gtgaaaaggg gccttgcttt tgtcaaagtc ctctgaaaca 180
accactgagt ctgaaggctg gctccagttg agaattctct agtgggaagag gtttagctct 240
catcttcaag gtccttcatt tctacatcct ggggggcttt tgtcttcttt tgccttttga 300
gtgtgtttc actagtcctg gctggctttg aaggggcttc cacttccatg gctgtcttct 360
ctttctgggc aagccggatc tgcaggagga gtttctgctg cttcttccct gacagtgtaa 420
tgttgacag tgcactggac gccgcttct tgaagtggtg ccgctgac acgccctggt 480
ctatcacagc cccgaccacc cgggtcctca gacgcccctc ccgactcaac acccgccgac 540
gtttg 545

【0184】

<210> 71

<211> 575

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 71

cggtctaaat gatcagttta ttgaatttta gtaatgtaag ttgagatcat gaaacatata 60
atctaattca aaagaagaat cataggtacc aattcaacac cattagcact actttcacaa 120
tagtgacacc ccacttataa cactcttttt tgggtctctg actgtgaaca agattgtgga 180
aggttggttg aggttaggcc taggcattac ggttaagaaa taacagatgc taattagtta 240
gtgggggaagt gaagctcatg tttaggcctt ttcataatgt ctttatgcta aataaattaa 300
atgaagttaa caqccatgac tattgaacta cagaatacat aaaaatacat tctgtgattc 360
acctataaac aaaaagataa agcagaatgt gtcaaatttt ccatagcagg taaagcatag 420
aaaaaaaaatc tagctgatat agttgttatg tttcaacaac ataaaatgaa atgtttctag 480
gatagaagaa attggtacca ttaacatttg gatgggttatg gtaccataac attttgatat 540

83

84

aatatgcaaa atgccgcctc cccaactatg accga

575

[0185]

<210> 72

<211> 546

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 72

tcggtcatag cactggaaag aaagaagcag ccttaattct cctaacattg ccgttttagat 60
tagttggaga caaattcatt ttccattaag tcttttattc attccacaaa tatttcattga 120
gcacataatg ttatgtccaa agcaccatat taagtgtgga gtgtaggcaa agtaataaaa 180
taaataatac cgaatgata ccaaaaacaa accccccacc accaacaata accaaggcag 240
aacaaccca ttataatag catcaaaaag aatacttagg aataaactta accaaggagg 300
tggaaaactt gtacaaaaag tataaaacat tgctaaaaga aatcaaaagt accaataaat 360
ggaaagatac cctatgtaca tagattggaa aatttaatac tgttaaaatg tcaatactac 420
ccaaaacaat ctataatct atgtaatctt gatcaaaatc tcagtggcaa ttttgcagaa 480
atagaaaaag ctattctaaa gttcatgtgg aatctcaagg aacctgaat agtccaaaca 540
atctcg 546

[0186]

<210> 73

<211> 516

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 73

cgcagagatg gggtttcacc atgttgcca ggtgtgtctc gaactcctga cctctagcta 60
ggttttaatt actaactggc ataactacca tgagcctctc ccacgtttct agcacttaaa 120
aactccagat tttccctta gaaaactact cagaaaaaaa gtttagctaa ttagtgttcc 180
cttgcttggtg aagtaacaaa tgcagctctt atattttttg tagttctggt ggtcttcgtt 240
ctattccctg ccaatgctag gacctggggg tggagcaggg gtaagggaga agcaccctcg 300
acagctggaa gtacctggct gccaccggcg aggtgtggt gtccctggt gaacacaaac 360
aagttcacag ggttaagatc agatgaggac tcaccatgac tgcgctggaa caggatgaaa 420
gccaatcagc ggccatgcct gaacagaggt cttctttttt aaaagggtc tatatgacca 480
caaaatgaa caaatgtccc tctccctat gaccga 516

[0187]

<210> 74

<211> 452

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 74

cgacttgaa aattggttta tttctaaaaa gggtgacatt tataagttgg gctagataag 60
taacaacata gaaaaattat ttctccgtt aacaagagct aaaacatgtc aaacatatca 120
catacaattc ttctattata tagctatcca gttggaagt tttttaaca cttatgtaca 180
gggactgat ctaaccattt atgtaatca atttacttaa tcattaataa taacatgagg 240
aatatgttc aataatgca aataccagaa aattatagt ttaqcataaa aaaatttttt 300
tttttgagac ggagtctcgc tctgtctccc aggtggaagt gcagtggcgt gatctcggct 360
cactgcaagc tccgcctccc gggttttatg ccattctcct gcctcagctt cccaagtagc 420
tgggactaca gacatgcacc acctatgacc ga 452

[0188]

<210> 75

<211> 419

<212> DNA

85

86

<213> Homo sapiens

<400> 75

tcggtcctag caccacaaa tgtttttggt tatatgggtt tatatctata gatactagtt 60
 tagaaattaa agctgagaat ttaaaaaata cattggagtt ttggggattg ctttttaattg 120
 aattaaataa gccaataagt attaacataa ataacatctt ctgaaaaatg actttttcaa 180
 aacaaaataa tgagtggcat tgttttacat tttgcacat cacttcgtgt ctgttaatag 240
 gagatagtgg gttttcatgt ctcttttgaa ttcagtgtgt tgcggagttt attcagagat 300
 cctttagctg ggcattggtg agtgtgtctg tagtcccaa tactcaggaa gctaattgctg 360
 gatcgcttga gccaggaggt tcaagagcag cctgggtgac ataatgagac cccatctcg 419

[0189]

10

<210> 76

<211> 390

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 76

cgtagagatg atgttgcca ggctggtctc aaactcctgg gctcaagcca tctgaccgcc 60
 tcagcctccc aaagtgtgg gattacaggt gtaagccacc acgcccagca caagtggact 120
 tatttttaac agattccaa tgctccagg ataaaatccc aaattctaag cctgtgactc 180
 cagatatcac acgagctgat cctctgcct ccttccctta caattgaatt tattattttt 240
 gcactaagag tccttcata atagcttcca ctttcccttc atgtctgctc aagctgattc 300
 accttccctt tccttccctt tttctctaca tttatctaac ttcctttctt ccttctgggc 360
 accgttcaaa ctggatctgc ctatgaccga 390

[0190]

<210> 77

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 77

cgcttattgt tttgtttgtt tttctgtag atggggtctc accacattgc ccaggctgga 60
 ggcttcattt ctaatcttcc tatccctct tcattggctt tgagataccc ctgctgcttc 120
 gggctcctga gggccttcag gggccacat taatgaggca gccacctagc aagctctgaca 180
 tggctgtcag tgaccactg ttccagtctc tctccatgtt gcattccacc caacgggaag 240
 cagaagacac cgtccggcag ttggagggtc tctccacata aagcgacttc ccctgggtgt 300
 tccagccac cctatgaccg a 321

[0191]

<210> 78

<211> 319

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 78

cgtagaggca gggttttgcc atgttgcca ggttggtctc gaactcctga cctcaggtga 60
 tccaccacc tcagcctccc aaaatgttg gattataagc gtgagccacc acgcccggcc 120
 ttatttgta attattttcc ttacggatgc attacttact gccttttata cttgttttca 180
 gcttttttaa aaagttaaag taattactgt atctcaattt caaaaggagg gcagggttg 240
 ttgtgaaagg aaggtatgta tggcttgac atttggtttt ataaacttac atattgtttg 300
 gattctttac tatgaccga 319

[0192]

<210> 79

<211> 772

<212> DNA

87

88

<213> Homo sapiens

<400> 79

cgcagagtg aaagacacct atttaatggc aaaataqtga tggaaagcag cagaagtaaa 60
 accctcattt ttcctataac agacaaatcg cttgaaaatc cagtttaata aaatcccatg 120
 atccctctga acaccagctt cctgatcctc atctctaccg atggcttcat tcatattcct 180
 ttccatctc atttctgtt ttttctgtt ctctatttc tccaaattgt gtttttcca 240
 gctcttctgg ctctctctg ccacttctg aaagtctt tagttcttct ggttctgtc 300
 tgctgaattc tctgagagt ctttgcctc attctcccga aggcctccta taaattctc 360
 ttgactctt tctgccagct tctagtagct tctgcctgt ttctcctgat cttgtgccta 420
 atttctctga caggcccttg gcaactgctc ccaaatcgct tctggctttt cctgcttcca 480
 cactctgctt tccgcttgcg gggctctgca aagcttcccc aaaagcctca tctctctcat 540
 ctgtctcttt ctcatcctca ctatggctcc actgcttcac cacttctc ggtcctctc 600
 tcactctcct catgtcctt tctctgtta ttattctatc ttcatacagt gaagcttctc 660
 cctcgctttt ttctttgaga ttctccacgt agttgggttt cctcagttct ctgatgatac 720
 ccttgttggc atcgtccaaq gcactgatga tggcctgctg cgcctcgttg ta 772

[0193]

<210> 80

<211> 474

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 80

acaccacgcc cagccatctc ctctagaatt ctttcatgt ctttgaatc tcctctctt 60
 ctcttcata ttcttgctt ttttttgtt ttatctctt tatcatctcc tctgagttt 120
 gaaacaattc aaacttgct gttaattcac caatttgca ttttgcaag ttaaatgg 180
 ctgttactgc attcactgt ttttaaactc tggaaactatg ttttgcaatt ctaagctatc 240
 tttctgaac acaaatggtt ccttttaga actgctgaca aattaccatg atacaacatc 300
 ttacaaaaac ttaagcaaa aattacaaat taaaatggt ctaagtttg cttgcctgtt 360
 tcttgcaaca gctttaacaa ggagacttta ttctgatttt tcagattggt cccttgcctt 420
 tataacagct ggctgttcat aaatgttgg tgaatcttct gtttctcgt tgta 474

[0194]

30

<210> 81

<211> 277

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 81

gttagagatgg ggttttgcca tattggctgg gctgggttg ccaggctggt ctcgaactcc 60
 tgacctcaag tgatccgccc acctggccg cccaaagtgc tgggattata ggcgtgagct 120
 actgcgcgca gcctggttca ttatatttg acataaatcc aaaagaaggc cacccttgca 180
 ccatctcaa gagcctctgt ggaagctct agtttaacct taggaaggag aacagctcac 240
 ctctggcatg atctgatct tctgtaccg acgtttg 277

[0195]

<210> 82

<211> 305

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 82

ggtgatgcag attcaacag taactctgga aaactgtgaa aaatgttatt taaaaatata 60
 tatgtatatg ctactgcaca gtttcaaaga tgtgattcat aaataatgtt ggctgcactg 120
 attaatatta taacaattac tgcaattcca agttgatgcg aacacgcagt gactcact 180
 caatattagg cactagtaat atccttcagg cgtactacag ttttatgtta gctgtattgt 240

89

90

acatatatat ttttaaatgt atgcatttat acaaactgtg tatattatgt atgggggtgc 300
agatc 305

【0196】

<210> 83

<211> 457

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 83

gatctgacac tggaaaggcaa cccactcgca tgtggatgct gaagggcact ttattttgta 60
tcctgaaaag ggcctacaga ggccagtaca aaactctcaa acaaaaggaa gttgactctg 120
ctttgagggg aagggtggcat gccagcacta gcttaaaaaa ggaagtgcta gccgggcgtg 180
gtggctcagc cctgcaatcc cagcactttg ggaggccgag gcgggtggat cacgaggtca 240
ggagtttgag accagcctgg ccaacatggt gaaaccccgt atctactaaa aatacgaaaa 300
aaaaattagc cgggtgtggt ggcgggagcc tgtaatccca gctattcagg aggccaaaggc 360
aggagaatcg cttgaacctg ggaaggcaga ggttgacgtg agccaagatc gcaccactgc 420
actccagcct gggaacaag agcgagactc catctcg 457

【0197】

<210> 84

<211> 222

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 84

cgcctctttt acccatcagt ttccacagct accatgctgt cttttagaat cataactaatg 60
tcgccaagtc tggcaaaacc atggatatat tctcacagc agatgtgatg tcaaatctgt 120
ctatcctctg cccccaact ctccacataa tgaacacttt tctctgcaa acatgtattt 180
tggtttgtgg aggaactcaa gtcattaatg aggtgtcaga tc 222

【0198】

<210> 85

<211> 217

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 85

gatctgacac taattctatg gctggagcac atcccttaac ctctccgaga ctccattttc 60
tttattataa aattagaatt tggaccagtt ggctcttaaa tgtcttccat ctttgactct 120
ttgtctttc tgtgcacata aacatcagat ctaatccttg ttagtggcat tattttgaaa 180
acatgggaca gaaacatagg aacaatttc tttatct 217

【0199】

<210> 86

<211> 740

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 86

cgtaaacaat agaaatttat tggccgagca tctcagcctc ccaaagtgtc aggattacaq 60
gcgtgagcca ccgtacccgg ctggatttac agactttatc tttattttt caattataaa 120
attattcacc cacttagaac agaaagcaat atggaaaaa gaggaaagaa aggtcttctg 180
tacttggatg gggccaggtt ggggcaagga actggcactg tggagcttag tgcttgccta 240
caggaccagc agqctatgag gcaactgaca tgccccaggg aaagtcatct tgaattgcct 300
cttgatagtg agtgggatac ggggtccaagc tgcaaaactt ttaagtcatt ctctaaaaca 360
tccacacttc aggactgcta ttgggtgcta tgttccagta gattgggtga ctgagacctc 420
agcatcacac aatatatcca tgtaacgacc ctgcgcacgt acccctggaa tctttatcct 480

91

92

gtcaagccgt cgccttatgg ctgcactgtt tttatctagc tcctctaaca tcttataggg 540
 gttgaaggaa agcgggtttct cgtgggtccac aaagtgttcc cagcagtcag caaactctga 600
 gagggaaagag ggaaccagc cagqcccccag gggcagcagc tgcagtcca ggaactcttg 660
 cttcctttcc cctctcttct cttcctctcc ctggacattg ctctgtccgg ggaattctcc 720
 ctcccgggtg gtgtcagatc 740

[0200]

<210> 87

<211> 327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 87

agggtaagat aggtatttgg accacatctg agatagttga cctgggctct atggaacccc 60
 ccacctctgcc accagtctca tcgtccatgg atggatttca aggagttggc aaactaaacc 120
 tgtaccacct gtggaacaca tgcacttttc taagcaggaq gttcagagac aatatcagaa 180
 ttttaagaa gtctgtgata aaaaattatt gacaacaaac aaatgaataa aattagaata 240
 tactgcctaa taaataccta ggatcaagta ttttaggat taaatgtggt tatgtaacaa 300
 gaaaagctcc ttqcccagtg tcagatc 327

[0201]

<210> 88

<211> 503

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 88

gatctgacac tggagctaac actcataaaa agtgagacag tactttcagt ctgaacctaa 60
 gtggattaat ttcttgtaa aacaacaaa caaacaaaca ttttcagat gatttttaac 120
 aggattcaga gtctcacaac atattaaaa atccaggata caattcaaat ttactcaata 180
 tcaaaacaac ctggaatac taaacagtac tcaaggaaa agacaattca ataggcagta 240
 aactgaaat gacttagatc gtgaaattat tagacaaata aagtaggat gaccattctc 300
 cactcttgaa attagaaagt tctgaaatt aggaagata gaagttctca gcagagaact 360
 agaaactgca gaataatcag atagaaattt tagacctgaa aagatgatat gggccagta 420
 gcggaataaa tataacagag aaaagagtca gtgaacctga aggtagatca atagaaagta 480
 tacacaatga aatatacatt acg 503

[0202]

<210> 89

<211> 714

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 89

gatctgacac caaaatcact gcctattaaa gaaaaaaatc atagtttggg ctttaccaaa 60
 attgaaaata tttgctcttc aaaagtcacc attaagaaaa ataaaaatac aggcacacat 120
 gagagatact gcagggttgg ttttagaaag ccacaataaa gtgaacatgt cagttaaagca 180
 agtcacatga atttctggtt tccagtgct tataaaagt acgtttacat gacatgtgtg 240
 caacagtggt atgtctaaaa actatgtgtc tgaattaaaa gtgctttact gctaaaaagt 300
 gcttacacag acgcttgaag tgagcacaca ctgcgggga aatggcgcg acatacttgc 360
 ttgaccaggg tcaccacaaa cctcaattt gtgaaaaaac acagtatctg tgaagtgcag 420
 taaagcaag cacaataaag ccagggttct attcctgtgc aaqccacagg caaacaata 480
 attttcaagt cttagactga tgtccggaat acacaaagac acaaaagact ttcaaagtgc 540
 aattgtaaaa aaacaacaaa caacaaaaa cataaacaaa cagaaaaccc agtttttcaa 600
 atgggcaaga gggctggaca caatgggaag cacctataat ctacgtgctt tgggaaggcca 660
 agcaagaggg ttgcttgaag ccagggttc aagaccagcc tgagcatctc tacg 714

93

94

【0203】

<210> 90
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 90
 cggagaaggga gtttcgctct tattgcacag gctggactgc aatggcgtgt tatcagctca 60
 ccgcaacctc tgccactcgg gtccaagaga ttctcctgcc tcagcctccc aagtagctgg 120
 gattataggc atgtgccacc atgccagct aattttttt tttttttgt attttagta 180
 gagggagttt cttcatgttc atcaggctgg tctcaaacct ccgacctcag gtgatccact 240
 cgctcagcc taccaaagtq tggggattac aggagtqagc caccgtgcct ggtctgacaa 300
 attcattttc tgtttggtt ggtctgctct gtttccaaca agagcctact tcattatctc 360
 cccaatatat ctacctagtc catagactgg ctgagagcag gcctttgaca atatttaatt 420
 ttatcccaca atggcatttc aattcctttg tcattctgag aaaaatacta acagcatggg 480
 aatttggtgc atggatcag 499

【0204】

<210> 91
 <211> 499
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 91
 cgtgagcaat aaagctttt aatcacctgg gtgcaggcag actgagctca aaaaaggagt 60
 cagcaaaggq agatggggtg gggcagtttt ataggatttg ggttggtagt gggaaattac 120
 ggccaaagtq ggttattctc tagcgggcag gggcgggggt cacaagggtgc tctggtgagg 180
 agctcctgag tctaattgtc caggagaagg aatgtcaca ggctaattga tcagttaagg 240
 tggggcaggq acaaatcaca gtggtggaat gtcacagtt aaggcaggaa ttggttattt 300
 tcaactctt tgtggttctt cagttgcttc aggccatctg gatgtatacg tgcaggcttg 360
 ggctcagaga cctgacagct ccctaatttg ctctaaata ttctaagga gaaggagag 420
 ctgtgagaat tgtctttgag aggaatcatt ctctctggag taaatgagac aaatcttctg 480
 tgttggtgtc atggatcaa 499

【0205】

<210> 92
 <211> 485
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 92
 cggagtgcct tcttcttatt gaggtttgag agatctttta ctattctgga ttcaggccct 60
 ttatcagatt tgtgatttga aaataacatt tcccagactg tcaactggcc ttctattctc 120
 ctaagagtat ctcttgaaga acagaagttc ctaattttga tgaagtctaa attataattt 180
 ttaaaaatgt ggattgctct ttgcctaaac caaggtcaca gtttctccta tgttttcttc 240
 tagggcttct atagttttag gttttatatt cagatatatg atccactttg agttaatttt 300
 tacatatggt gtgagatatg gttcaaaagt tatattctga atatatgaat attggattgt 360
 tacagaacca tttgttgcaa agcctgtcct ttctcactg cattatcttt gcatgtttgt 420
 ggaaccat ggaactgtct ttgcatgtga gtagaaaatt aattggctgc ctatgcatgg 480
 atcag 485

【0206】

<210> 93
 <211> 600
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

95

96

<400> 93

cgtagagacg gggtttcacc gtgttagcca agatgggtctc gatctcctga cctcgtgac 60
 cggccgtcgt ggcctccaa agtgcctgga ttacaggcgt gagccaccgc gcccgcccg 120
 cttacattct tttaaagtca gaagaaaaaa atgaactttt aggtcagaga aaatatattg 180
 ttatataata ttgatacgtc atgtttatat caatgcagtt gtaaaatatg ttaaatattt 240
 atacataata ttaacttaca tgtgtgtgaa atatatgtgt gtgtgtaatg tacaagccac 300
 aaggcaaaaq tgctcagggt ccaagaaagt caaacgtgc ccctgcaccc gaaaaacac 360
 aaaccttctg gggcagtgat tatggcagag caagttgaa gatggcaggt ggtagacaaa 420
 ttgtgaaaaa taccacattt ctctaccct gtcaaaggca accccaaagt gaagtcaaaa 480
 tagagatgaa atgcagggtc acttcctagc tgcgtgatct tggacaagag agttgaccaa 540
 cctgagcctc agtttctcca tggatacaat gggggatgcg ttgcctttcc gaacgtttgc 600

[0207]

<210> 94

<211> 306

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 94

ggtcagctgg agaaagtat gtttttctaa gaattgtcc acatcatata aatttcaaac 60
 gtattgcctt atagttattc attagttttt cacttaacat ttgaatgtct acaagaaaaq 120
 tgatatgttt ccggtttcct gccaaagatt tcaagggttg cttttacttc tctgagtata 180
 gtaagcatgg ttgctttata gtatagccc ggttaattcca atatttgaag aatctgcgaa 240
 gtccatttct tttatttcta gtcacitaca ttcattggaat ctcatatctt catgtgcag 300
 gatcag 306

[0208]

<210> 95

<211> 295

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 95

cgtagagaca gggtttcacc atgtcgcca ggctgggtccc gaactcctga cctcaggtaa 60
 tccccacct cggcctccca aagtgcctggg attacagcg tgagccatcg cggccagtc 120
 tatttcaatt ctttttagtg tgcataaag tgaaatgagt ttttttaat atgtagaggt 180
 tatttcagac tatataatat tttctttgt ctcttttacc ctactgggc cagaggaagt 240
 tcattatcta gaattacagt taagaaagaa gtccagcgat aactgcagtg atcag 295

[0209]

<210> 96

<211> 295

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 96

cgatttcaag gcaaggcacg taatgtggac attatatctt cgtgcaaatt aggattactg 60
 gaaagagtat ttttaattaa aattttaaga gacatagagg caaaatgtgt ctgccatgc 120
 aactatgga tctgtcaata caagaaattt gttgaacaag gctaattgtc gaaagcacca 180
 tgcaagtttt cagcaccctg attacatttg ttttctcaag agtgcgtttt tatatcctac 240
 accctggcgt tcccagtttg taaactgtaa gctttaccct tgtgacatgg atcag 295

[0210]

<210> 97

<211> 254

<212> DNA

<213> Homo sapiens

97

98

<400> 97

acaatggctt ttgtacattt tctcctctcg ataaacctca gaatggatc catcacacct 60
 tctggcagat gaccgtgtct cctttttaga gtaaatggaa gttgccagac agaaacttcc 120
 ttgatttcct tccataaaaa tgagaaattt acccacatgg atgccctttt tggggggctt 180
 ctctctgtat tgcattgaaa gaagtggccc tcttctttat ccaaggtaa tccctccacc 240
 tgtgcatgga tcag 254

[0211]

<210> 98

<211> 553

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 98

ctttcgtatg ttacaaatat tttcctactc tgccctttaa ttttgtggtg cttaataaaq 60
 tggaccacat ataaacaaaq tttcagtaca ttaaaatttt cctttgtgat ttttacctct 120
 tgatgtatga tcaacttttt tataatttta tagatttctt ttgagtcatg ctcatatgta 180
 agtagcttca agctaattta gaaaattaaa ctatatacag ttaatcatct gccaggaaca 240
 aatgtcacag aattctggct tctgttttcc ctaactaaaa tttactggca gaatgtcaac 300
 aaaactaaaa tgagagaaga aacacatgcc ccttagcaag tgacatccag tattgtctatt 360
 caaatgaact ggggtaattc cactagcctg aatgaatttg aagtcagtag tttatacctt 420
 ttaactttta ttcctcacat tgccacactt ctgaatatct tgggcaaaag actttcctgt 480
 tcacatttgc aatgttcaat ttgacactgt gagataggaa aggcaggtat catctccctt 540
 tgcattggatc aac 553

[0212]

<210> 99

<211> 473

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 5

<223> n is a or c or g or t.

<400> 99

ggtanagatg ggggtttcacc atcttagcca ggtatggtct gatctcctga cctcgtgac 60
 cgcctgcctc tgccctccaa agtgcctggg ttacaggtgt gagccaccac gccagctaa 120
 attattcttt tataaagata aaggatgctg gattccatga ttgcaaaat cacttctagt 180
 tctaaaactg taactcaatg aatatctgca atctgaaggg tacttgatt agtgtaagta 240
 cctatttcag cagcaaaaga gcaggacatt caaagatttt aatgcccaaa gccactgaaa 300
 tatacttgga ccagatctat ttacaggaca ggggctgggt cacacaacta gcacttttaa 360
 gccacagact cttagatgta aaatggctct ttacttttat gggttaccta agtgaacatc 420
 cctgtcccaa ttttatgaag tcatccttcc ctagtccat atggaccaat cca 473

[0213]

<210> 100

<211> 386

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 100

cgtagaatg gggcttctcc atgttggcca ggcctgtctt gaactcctga ccttaagtg 60
 tccacctgcc tcagcctccc aaactgctgg gattacaggc attgagccac agcgcctggc 120
 ctacagttga ctttttcaat ttttggatgg gactcagatt atttctgcaa gagtagtgca 180
 gttttgctac tgctttatta agaactacat ctctgtaaac acaagcatat ttaaaaaatca 240

99

100

taatattggt ttccttaaga aagaaaaact ttttaataaga ctgatcagca agaatacaca 300
 catcaaatag gactgattaa tattctctac cagtagttcc taaacctggg tagcttttta 360
 aacatatata ctactggacc aatcca 386

【0214】

<210> 101

<211> 610

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 101

cgaattttta atttttatta aaaatcacag tttttaaaaa tgtccagtga cacaatgtag 60
 ctcttctgaa atgaatggaa aacacaacac actgctaacc agtggaggga gctctctgca 120
 gggctgggag acctgacaat gcagctgtag cctctgcaag tgaaaatcca ggccgacttg 180
 cagtcattgg actgatgtcc aagtgcatac accatacagc agctacaggc agggctggct 240
 gataggaggt atgggagaag gacacgctca gatgaaaaca tgcatacaac gattttcacc 300
 actgaacaca ctgttttctg tgatagaac tgcggccct gctgggggac aagatattca 360
 cgccctcact agccagtgtg atgccaccag ggcagcctgc ccctgatgct cctttgttac 420
 ctgctaaaaga aggaccataa ggtaaaaggc accttacctt atggagtgaq cccagacccc 480
 agggaaaaagc ttgggtagaa caatccaagg ggcagcctgg atgtgagaat ccagcccaag 540
 ctgctgctc tagaagcctg gaggcctttc ccagcttccc aaatgtagcc ctttcacat 600
 gaccaatcca

【0215】

<210> 102

<211> 479

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 102

caaacgtcgg ggctacatga gtatctgtgt tgaatgcggg ctgaaatgat cctatggatt 60
 ttcccggctg gttgccacta ctgtacaaca ttcaatgccc acatccatct gtgccattaa 120
 gcttttttga gacatgagag atgcctcttc cctgctgtat gacatgcatt tgagaagtga 180
 gaaagaaatg acaaaatcag ggagaaaaca tccaagcttc ttacctgtag atagaatcag 240
 ccctcacttg gtgcttatta ccagttattc aagaacaata acaacaacaa aattaqtaga 300
 catccaagaa gcacatatta ggaccaaaag tagcatcaac tgtatttgaa ggaactgtag 360
 ttgctgcat ttatgacatt ttataaaag actgtaattc tttcattgag gggctatgtg 420
 atggagacag actaactcat ttgttattt gcattaaaat tttttgggt ctctgttcg 479

【0216】

<210> 103

<211> 279

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 103

tggattggtc cagtgggaag tggagagcaa caagagagaa tggaaactccc agccgcaatg 60
 aagatttgca gagtgaagc tgccttcaac gtatcatgaa gccggcgac catgaggaac 120
 actttcaaaa gtcagtaata aatatttcaa atgcacatat tttattgcac ctttaaaatg 180
 catacaaaag tgcatttgat tcgttttaaa tacaattatc ttaactcttt tttaacgcca 240
 ggattaagcc aattctactc cataaggcct ttgataccg 279

【0217】

<210> 104

<211> 254

<212> DNA

<213> Homo sapiens

101

102

<400> 104

cgctcatcag ccattattag tqttagtgta ttttatgtgt ggcccaagac aattcttctt 60
 ccactgtggc ccagagaagc caaaaaagtt ggacactgta gcatgagtgt ttgcacact 120
 tagaaacatg catcacctgc acccttttgt ccagacaatt tctggacaat tcgtacaaat 180
 gatgtgactt acaacgaacc ccgattttc ttccggggtt ctgtagcctc ctgtgtgcct 240
 atgggaccaa tcca 254

【0218】

<210> 105

<211> 465

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 105

cgtttgcatg tattccttct cttttagata attcttcttc ataaaagata cttttctttt 60
 ccaaatcagt ctttagtttg gttatctctt gctgagtgc tatgctgcat actcctgggtg 120
 agtaactaat ttgtttttgc ttcagtcctt ccaattcatt ttccagttgc ttagaatagt 180
 gctcactctg ttcacgtagc ttctgtctt tagatgcttc agcagctaga gcttctgtat 240
 gaacttccag ctcttttttg gctctttctg ttctgcgcag ttcttgctt aagctttcaa 300
 ctttttgcat caccaggtcc accttctt cttatctcg gacatggcga gcaagtttct 360
 gtttttgggt gtgcaattct gttagccgct cattgatctc catgaattcc tgcattggcca 420
 gtttctctg acagtgtgcg tctttcagct ctttggattg gttcc 465

【0219】

<210> 106

<211> 212

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 106

cgctgcagac cacactcttg atctaact ttaatattac ctacagaggaa tgtcacaaqt 60
 agactagact ttaaagagac atttgatgaa gtgtctcatt atgttcttgt gaatgaaaga 120
 gacacatgag ctgggtaata ctacagtatg tggatttata tttttctat ctactatacc 180
 aaaaqaataa taattgactg atgattgggt cc 212

【0220】

<210> 107

<211> 509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 107

gggaaccaat cccccacaga taccaaggaa caactgcatt gtttttaaag ctaaaaatgt 60
 tttagagtg agttccattt tgcctaccag ataataaga tctaataata agcttttagta 120
 attgagaaaa tgtggttttg tgaacagaa cagaataatg aaaacagacc tacaatacat 180
 gacaaagctg acttttagg ccagttagaa gaaaacagag gagactatca ctatgaccat 240
 gaggtaggga agaattttgc atataagaca caaaggatgt agttcttaa gataatcatt 300
 aattaatatg actgcactaa aattaagaag ctcttaaagc tcttaaaggt aaaacccaaa 360
 tgtccattga aaatataaggt cgggcatggt ggtcacgcc tgaatccca gacttttggg 420
 aggccaaagg gggaggatca cgaagtcagg agatcgagac catcctggct aacacgatga 480
 aacccatct ctactaaaaa tacaaaaac 509

【0221】

<210> 108

<211> 427

<212> DNA

<213> Homo sapiens

103

104

<400> 108

ctgcttgatg accggtgaaa catttacttc tcccaccatg ggcgagacct tggatgtgtc 60
 ctttacctct ctctttgtca cttctgtcct gaactgccca tgagtgaacca ggggcttccg 120
 acagaagtgt ctcacaatcc aaccacacag cagaaaggca ttttcctttg gatttgagct 180
 ttgtccctgc actgactttt tgtgtcatct cctcttcatt caatgtgaga tactcacctt 240
 gattcataga atgttttctc attccagggt tgtatttttt taatcaccaa aagaagcact 300
 tatcataaaa gactgtgatg atgtataact gtgtatttag ttgaaaatc ttcaccttat 360
 agaagcaata aacaatattt aggtgtatta tcctgtgaaa tttttataaa tataagactt 420
 tattacg 427

【0222】

10

<210> 109

<211> 326

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 109

cgtacaggat aatgggttgg ctgggtatat atttaataat tctatatgca ggctcaaggc 60
 attttccctt aaccctctga agacattatt ccataaggctt ctgttggttc tgccctctttg 120
 tgctcttctc ttcctcttca gaggctctga attgcaatgt taggtcttct ttttatttaa 180
 cctgcttggt actcactgtg tttcctgaat ttgaggttct atgttcttca acaattcaag 240
 aaaaaatccc agccattacc cctcaaatat tatctttccc caattctatc tcttctctca 300
 ttttgaatt tggatgcaat gcgac 326

【0223】

<210> 110

<211> 415

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 110

gatcgattg cataccttcg ggggtacaagt cagtttctac actgggtgct gatccttgca 60
 cgcgcccttt ctaccatctc acggtgggga tggccgcagg gctgtgcacc cagaagaaga 120
 tggctgttag cgtttcggcc ttcataatgg cctgagactt tctttctgta ggtgggtctgg 180
 agctgtccgg ctggtggccc cctattttgc catttaqca acaaccacag gaattttaaa 240
 aacaaaaaca tccaagatt ttttcatttc aaaatgcttc aaagtccaca ttagatcaga 300
 tactccgtg tcggcacatt cagctgaggt tcattacaat cgagactgca atgtgatcta 360
 tgtttcatct tgtttttata ataaaaagct tcaggggaaca agcccaaagc cctcg 415

【0224】

<210> 111

<211> 567

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 4

<223> n is a or c or g or t.

<400> 111

cqgnaggagt ctactcttt ctcccaggct ggaagtgcagt ggcattgatac cagctcactg 60
 caatctccac ctcccagggt caagtgttc tctgcctca gcctcctgag tagctgggat 120
 cacaggtgcc tgccaccacg cccggctaatt tttgtattt ttagtaqaga cagagtttca 180
 ccatgttggc aaggctggtc tcaaacttct gacctcaagc agttcgccc cttcagcctc 240
 ccaaaagtgt gggattacaq gagtgaagca ccgcacctg cctgtaccat tatttgatca 300
 acatctgtct tccccctag actggaagct ccaggtggc agggaccatg tttgtcctca 360

105

106

ccaagggtatg caaggcctgg acacggtagg tactttgtaa atatttggtg actagatgga 420
 tggacagaaa atgaatggat ggatgggccc taagctaagt tctgtacatt ttttaaaaaa 480
 aatcagattt ccacccact aatgactaaa ctgggactg tagtttctgt gtccttctgt 540
 tttgccctg cacatggcaa tgcgatc 567

【0225】

<10> 112

<11> 574

<12> DNA

<13> Homo sapiens

<400> 112

cggattttta aggaattaa aacattttca taggccccta agtggtatgg gcttggacac 60
 tgtacctgc ccaggtaaga tcactcgtgg gtaagaacat gaggttctca cccgtaaggc 120
 aggattttta tagaaggaaq gtaggtcttt caacctatgt cctccttctg ttccacaaag 180
 tggaaagcca caagccctac aaaagccttg caagtccag aggtgcagc cgtatttatt 240
 cttaaggcca agactctcag gacagagagc acccatgcac ccgcagggct gcaggccatc 300
 tccctgcatt tgggactgtc ctgaggatgg cggcttcatt tttgtccctc ctacctctga 360
 gtactcccca ttccttatgt gaagctgagc cttaaccgc accactgta ttagtccgtt 420
 ttcaggcagc tgataaagac acaccaaga ctgggcaatt tacaaaagaa agaggtttta 480
 tggactcaca gtccacatg gctggggagg cctcacaatc atggtggaag gctaaaggca 540
 cgtctcacag ggtggcagat aagacaatgc gatc 574

【0226】

<10> 113

<11> 283

<12> DNA

<13> Homo sapiens

<400> 113

gatcaagtcc cactatcaag gataagccag taagtgtggt ttagcataaa atagcttctt 60
 gcttttgctt ccattcatct gttatatgtg aaaaacccat agacaacttg atgtgtttgg 120
 ggtacttaat tgacatgttt gtaagcagac taagtgtct tgtgtgaaq ttcttaacat 180
 tgacattctg tgtatttga catctcaatt tgacatcga tttttggtta gttgaaatat 240
 aattgtgtaa tctttatttt taaaagattt cacggctggg cat 283

【0227】

<10> 114

<11> 596

<12> DNA

<13> Homo sapiens

<400> 114

caaacgtcgg agataaagggt gtagatgcac cagctgaacg tcttgctctg tttccattt 60
 tacgtataag atgggtgatg gcatgctgca ttcagatccc catgggtgta tttgggattt 120
 ggggtggggg attgtgtgta gaaggcagga aagattgccc agcaactctc atttgaattg 180
 aggttgaag cgttctcgg gcacagtatg ccaaggccca gggcgtccaa gggacagagc 240
 agagatcaca gatgctgaac ggggtgggaa ggaagcactg gcagggcatt tctgatgaga 300
 ctttgatttg ggaagtcaga aaattgtatg aggaatcttg ataaactgct tagagtgaat 360
 ggaagtgaat aggaatcacc accattcaca tactggctct gcaagccact cagcacagct 420
 ctgcacctgc tcttatggag gagaagacaa gcagaagaga atgttctgat ctagaagagt 480
 tcgtgtaaga gcatgaaggc aacagcactt gagatgtggt gcacatgagc aaaatttcag 540
 tttatgtgga atttaagatt aacagattaa aaggtaaaaa tctctccctg gtaccc 596

【0228】

<10> 115

<11> 861

107

108

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 115

gggcttatca gatgcattgt ggtgatgaac tcacccctgt ctctggagga ctgcctttca 60
 tacaccacat tgccttgatc aactgctctg catttgagaa tcatacttaa atgtttacgt 120
 ttcaattgcc tgaaagcagg gccagtgtct tatgtcacct ctgacctttt acggaaggag 180
 acaagtgaag tagtagctca cacctgtaac cccagtgtct tgggaggccg aggtgggagg 240
 atcatttgag gccaggagtt caaagaccag cacctttgac ctgaagaccc tctctctga 300
 tcaccagca atccaggctg ttcggctctt gggctctga gtattctga ctctttacct 360
 ttttttttaa tcagcacaga gaaaggcaat taccctcaca gtacccgatg aaataagtat 420
 ttttaggttg gagtgtattc ttagtgagtt ccctgtaac aaaactggtt tctttttta 480
 aggaagattc acattttcct atctattttc ctttcaaaag agagaaatta gcactttatg 540
 ttttaagtat acacattctg cttttctccc ttcactttta aaaaattcaa gtcttgccc 600
 ggaatgcagt gctaaccact gtaatccca cattttgga ggcgaaggcg ggcggttcac 660
 gaggtcagga gatggagacc atcttcgcca actgtaaaa tttcatctct actaaaaata 720
 caaaaattag ctgacatggt tggcgctcac ctggaatccc agctactcag gaggctgagg 780
 caggagagtc gcttgaacct gggagtcaga ggttgcaagt agctgagatc atgtgtggca 840
 acagagcaag actccggtct c 861

[0 2 2 9]

<210> 116

<211> 289

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 116

cgaaatttga agtgtctgca ttataattta ctggttcagc atccctaaat ccagaaacca 60
 aaatctgaaa tgcctaata agcatctcct ttaaatgtcg ccagcactca agaagtttca 120
 gattttgaag ctactggat ttcatttttt ggatttggga tgctcaacct acatataca 180
 acttgctaata tttccagaaa ccacttacca gcttggaaaa aattctttta tatctgtcat 240
 ttcttttttc cttcttggga aaagagtgaa atttctatgg tctgagatc 289

[0 2 3 0]

30

<210> 117

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 117

gatcaagtcc acaaggtcat ggatgccagg gaaaaacttc cccctgaaag gcgcacaagc 60
 aggcggaacc cagccaataa tgtaaatata ttaggatgca accagaagggt acattgcaaa 120
 cccactgtct gaaaggtaat aaattcatat tgagctaata atgtgttagg tgaattgata 180
 atgaatttat attaatgaa tcaattaagt aattctgaat tggcttttga aagtctgcga 240
 gaggctgggc accatggctc acacctgtaa tcctagcact ttgggaggcc aaggccagag 300
 ggttgcttga gctcaggaat ttgagaccag cctgggcaac atggcaaac tccatctcca 360
 ccg 363

[0 2 3 1]

<210> 118

<211> 752

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 118

cgactctctt ccgcaacctc cagtctctcc cacaacatac ctgccaagt acacttacat 60
 gaactaactt agataatac aaccacttaa acccagagga gaaactcgtc catcttcatt 120

109

110

acctgaatta tctggcatgt tgatattctg ttacttatgg agagcagact aggtgtgaaa 180
 agcacacccc agcaacctca gacagatagt ctttaagtcac tgcctgggat tgttaactac 240
 cttctagata gttctagata gttccttcta gcaggaaagg gatttcagcc tqaggatca 300
 ggtttcagta agttcttatg taatactctc tccttggtat gtaaatggatg tgtcactcaa 360
 ccaataccag cacacatact ttaagtattt ttctactaat ggcagtgaat ttaattaaac 420
 atccttcac atgcctgcct cgtccctctt gtagcagtc ggcagctcta cgggctggc 480
 tgggttagtg cttgagaca gtgtggacat aggagtggt catgctggtg tcgtgaggg 540
 ccaatctcct cttctgcacc acccaggcaa accaggtgtc tggacaagat ggtttcagt 600
 gtttcctaa tctgactttg ctgggatgac cttgactcc tgaaccata gaatttctg 660
 tagaagcaaa ttttatggt cgtcattcaa tgacaagaaa tgaccttca ggaagaatc 720
 tgatataatt ggcttttcat acctgcgaaa ac 752

[0232]

<210> 119

<211> 282

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 119

gctcctcttc ttttatcttg tctcttttca tctgaatact gtgatgctga cgagagtac 60
 ttatgctttc ttcagcctgt tgcaatctga accgatgatt tctgtgcac tgatccttc 120
 tactccggag agagcctctt ttggcacaga tcctgccccg ttttagactcc agctgctggc 180
 actgccttct gaggcttttc acttccaaat tcttatcatc ctgcagcccc accacacagt 240
 caatgacttt aagttcctct ggaattttcac atggatcgca ac 282

[0233]

<210> 120

<211> 303

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 120

gatcaagtcc cagtacactc attagttaag tgtgacgggt gtcaagtgat gttgctttgt 60
 gtgtctgttt tctcttaggt ggttcaggta ccctgaaata aatcctaact tatatgtctg 120
 ttgctcatc atctctgtgt gtggagaaaq tgatttaaaq tctcctttct ttaagaagg 180
 aagagccagg gcatagtggc tcgtatctgt aatcctagca ctttggagg ctgagccagg 240
 aggattgctt cagtcaggag gttgagactg gcctgggcaa catagtgaac ccatgtctct 300
 acg 303

[0234]

<210> 121

<211> 883

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 121

tcgatacagg cacaaaagg agtcagctca acccaatctt catggaatag ggaagtgtag 60
 taaggaggaa atgaaggaa acttcttggg gaagagaaat cctgaattga gtttgacaaa 120
 gagataaagc atttgcagg aagataagta gaaaaagat gttccaggag aggaagatag 180
 attttcaaag acattgagat gagagaacaa ggttaagtta aggaataaca tgaggttcaa 240
 ttcacctgag actcaagaca gcaataaac ttctgaaaga tgagattaga caaataggca 300
 aagtttagat aatggagaat ctttcatgag tttgaacttt atttatttat gaatgcttta 360
 gtgttttttt tttcaaata ttttaagaag tgaggagtga gtgttacaat cagatacaaa 420
 ctgattataa atgtttctgg caacactgtt gagaaggga ttcagtagag tgtgactgga 480
 ggaaggagaa tgggttaggg agtagtccag gaagtaatcc aaggagagc aataaacaac 540
 gatggcatg gacaaggaga agatgcatac tgatggactg ttaagagtag tagaactaat 600

111

112

ttaatgacca agttaatgtg aaaactgcaa aagagggaagt ccagtataaac ttctgtttcc 660
 agtatgagaa agatttgatg gcaccactca ctaagataga ggtagtgcac agatttagaga 720
 tgagcagaga agagagatct gctgcaaata tgttaaatgc atccacttgq agaggtccga 780
 tgggtggctg cttatggaca ttgtggagtt caggcgagag atttaaatta gagatcttca 840
 gctctaactt ttgtgaatcc ttaagaatat gtctaactta ccc 883

[0235]

<210> 122

<211> 260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 122

gtagagatgc atttttgcca tattgtccag gctggtctcc aactcctggg cttaagcgat 60
 ccaccacct cgacctccca aaatgttggg attacaggtg tgagccactg cacccaaccc 120
 acgcccattt ttaacaaatg aagaaactga ggcttgcaqa ggttagatca ttgcccaca 180
 atcacatgct gqatccagaa cttagagcccc cagtcttgtt attctcaaca ctttttctc 240
 cacactacag ggacttgatc 260

[0236]

<210> 123

<211> 964

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 123

gatctgactg cactaaatag acagttttta atctcaattg gacatctgaa gatttctcaa 60
 gctgttgttg gcttcagcag aaacaaattt ttctgctttg ttgattaaac cagtggcttc 120
 caccattgct tatcgccctg caacgagctg ttctttttaa ttaaaagtga gccaccacga 180
 gagagcaatt aacagctagt aattactgtg ctcttcagaa cggcaacatt ttgcctttca 240
 ttccaattat ataattgaca agtgggtttt tgatcttcaa attagtgaqc tcttgctctc 300
 cttgttttga ggcagaattg gcagggttaat gatggcctgt gggggcactc tttcctctga 360
 ctgatgtgag gcaagaacgc cttaaaggag gcagtgaag cctttcaaga cccgcagttc 420
 caccctttatg ataaagacag agaaagagtc tttattttca gaggggtttg atgaggaaga 480
 aagataggct tacatgtggc ctccaacag tgccatgtgc ttttccttct tcttatcctc 540
 cagcaaaagg tgaccaagtt tcaaaacatg gaaaactgaa agtttcagat gtgcaagatg 600
 gctaagttct ggagatccag tgacagact gatgactata gttagcaata ttgtattgca 660
 tacttgaaat ttctttaaga atgtagatct taaatgttct caccatgtgt gtgcacgtat 720
 gcatacacac aaacacacac tcacacaaga ttactatggt aggtgattat atatgtcaac 780
 tagcttgatt gtggtaatca ttccacaata tataatgtata tcaagtatat tacctcaaat 840
 atatacagtt tctatttgca aatgtacacc aataaagctg aaataaacc aaggaaaact 900
 ggaattagat tatgtgatgt ttgtgtatgc ctttggttaag ggcataaaat accacatggt 960
 ggcg 964

[0237]

40

<210> 124

<211> 516

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 509

<223> n is a or c or g or t.

<400> 124

gggacttggg tgtaactgga tcagattttc tggaattcaa gggagaagcc gagatacttc 60

113

114

cctcacagaa attgttaata tcaatgctta gctttcttgc cagttcctca tcacttttca 120
 gttgttcttc catcgctctt cgcctttttt ctgcctgtct ttttctctct tcttctctct 180
 ctgccacaa cctctgtatg tattcttcac tggctttgtt ttcttcttcc tcgctggccc 240
 gtcgctctgc cggcaccctg cttatttcct cttcatatcc tcttctcagt tccccagggt 300
 tactgagcag acgaactggc tgatagtcac cagccacttc ctctgattct tggccagacg 360
 ctctaagctt gcactccctg ggatagtgtt ttgaattat cgtccacagt tccacgttga 420
 cgaagagaat ttcttcgggt atggtaccg agtccacgac gatacccggc ggcgacagaa 480
 gggacagcat aaactgcct tttcgacgng tcacct 516

[0238]

<210> 125

<211> 297

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 125

cgttctcagg ttccccctt ggctgctctg cctcactcga agtagcaggt ggaqtttcat 60
 tctctgttc ttctacagt gacacagatt cctctgaact tatgtctggt tctggctttt 120
 cttctcccc ttacgaagc ttgcttttgg gaggaqttc ccgggtagaa ttcacagttc 180
 gacgaatcgg catggtgcta tctctacct tctaagaaaa gagatggcca taatcaaaca 240
 tgcattaaaa aattctcttt tctctcttcc tcaaagggcc taactgggtg tcagatc 297

[0239]

20

<210> 126

<211> 527

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 126

gatcaagtcc cattatagag aatgggttat atggtatttg catataacct acatacatcc 60
 tcctgtgtac tttaaatcat ctgaagatga ttacttatac ctaataaaat acctacacat 120
 cacttcattt gcatggattc aacatagtc ttggtgttca gtaaatcaa gttttgcttt 180
 tttggaactt tgtggaattt ttcttttct gaatatcttt gattggcagt tgggtgaagc 240
 catggatgca gaaccatgg atatggaggg ctgactgtac ttacttacat atctatctat 300
 ctttgagtaa caaactcttt gggggaaaaa aggggaagtgt attgagcaag aqaaggcaaa 360
 aaacattaca taatatcttg attctgttac cgtgtgtcta tagattgttt cattctaadc 420
 aagacctaag aaggtatgat tctgtgactg atttagaatt ctggggttga aatatcctgg 480
 aaccatgttt tttaataaat tctgtctctt ggaaagagtt aacaacg 527

[0240]

<210> 127

<211> 525

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 127

gatcaagtcc cttatataa aatggcatag tatttgcatg taacctatgc acatcctctc 60
 atatacttta aatcatctct aggtgttctt acagtaccta atacaatgta aatgttatgc 120
 aatagttgtc atactacatt ggggtttttt gttattattt ttatagttt tcccccaaa 180
 tcttttcaat cggcagttgg tagaatccac aaatggagaa cccatggata agcaggggtg 240
 actgtattaa agtgtttcta acgattttca aatcaaacat tctacggtga tttatttatg 300
 ccttgacatc accaggtgat gaaagtctct cacacttctc taccaaatga tctcgtaaaq 360
 gcaaaagaaa ggaaaaaaac ccataatct aggaaggtgt ctaaccataa aaagtaacat 420
 ttctataaat tgtatcttga gagtcaagg aaatttgaat tccctctatt ccataatgta 480
 tttaaacata aaaatattta cctcttcccc accttcttcc caccg 525

[0241]

50

115

116

<210> 128

<211> 507

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 128

cgtttggaa gttatttatt tctgaaagtg tcatttatat agtttggatg tccccccaa 60
 ctctcatgtt gagatgtaat acccagtggt gggggtggg cctaattgga ggtgttggg 120
 tcatgggagt gggatccct cgtggcttg tttgtccta aaggtagtga gtgaggtct 180
 cagaagatct ggtggtttaa agtgtgttca cttcctccat tcttgcctt cttctgttt 240
 tgcccatgtg atacgcttg tttccctca cattcaagaa gaaaaagtgt aattgcttca 300
 aagagaataa aatactcagg aatccaactt acaaggacg tgaaggacct cttaaggag 360
 aactacaac cactgctcag tgaataaaa taggatacaa acaaatgga gaacattcca 420
 tgctcatgag taggaagaat caatatcgtg aaaatggcca tactgcccac ggtattttat 480
 agattcaatg ccatcccat caagcag 507

[0242]

<210> 129

<211> 509

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 129

ctgcttgatg agaagaaaga tgtgtgtggc atccccag aggtttcct tctcgttct 60
 acaagtaga taggccttg tagaaactgc tgttctcag tagttggacc attttatagc 120
 cagattcttc ccactctgga atttggctac aaaaggtagc aaattgttca ccaaggtttg 180
 tagcagatc gcttctcacc agagtgaata aaaaatgaaa gctgtggccg aacatggttg 240
 cttgagcctg tgatccagc acttgggag gccaggttg gaggattgct tgaggccag 300
 aattcaaac cagcctgggc aacatagtaa gacccatct ctacaaaaaa tgaaaaaat 360
 tagccgggta tgggtggcga cacctgtgtt cccagctact caggagacta aggtgagag 420
 attgtttgag ccagaggtt caagctgca gtgagctatg atagtccac tgtactccag 480
 cctgtgtgac tgagcaagaa cctgtctcg 509

[0243]

30

<210> 130

<211> 501

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 130

cgatcatgag aatcattttt cactttttt tttttggag acagagctt actctgtcat 60
 ccagggtgga gtaaagtggc gtgactttg ctcactgcaa cctctgctc ccaggttcaa 120
 gcaattttc ggcctcagcc tccccgtag ttcagtagt gggattacag gtgcgcacga 180
 ccaccccg gctaatttta tttatttatt tttttgcat ttttagtaga gacagggctt 240
 tgccatgtt gccggctgg tctgaactc ctgagctcaa gtgactacc cgcctcagcc 300
 tccaaagtg ctgaactac aggcagaa caccgcacc ggcacattt tcacttcta 360
 agttttttt cctgaggtt cctatctct cattaggga acaatagagc ccaacaggtc 420
 agcctacaga cactgttgac aaaaaggact ttagttcaag tcctagtctt gccacttgtt 480
 agtatatatg acatcaagca g 501

[0244]

<210> 131

<211> 497

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

117

118

<221> variation

<222> 3

<223> n is a or c or g or t.

<400> 131

ggnaggatta cacaagggtt aaatgagata ccacatgtca aaacacttag tatatagcac 60
 ataattctaa atagtattta ccataattag ccattattgg ccgaggacac acaaggaata 120
 cacgattaag ctgaaatagt aatacaaacc taggtctatt ttttggccct aaagacttcc 180
 cctttttgtg tctgtttcat gcacatctga ttagtgaact gaagcctcat ggcagccca 240
 gcttcagggtg ggtatagaca ccgagccccc acataataat aagctgagcc taataccttc 300
 cccagggatg ttcttttgat ctcttggtt cctgacaatt tcggatcgat gattaatggt 360
 tagtttactt gatccatggt ccaatttctt caaagtgtca tacgctaaat aactgtatga 420
 accaaatagt tctttttact tcagtaactt ttagtgcact atgtgtattt taacaatgta 480
 actgtaccat caagcag 497

[0 2 4 5]

<210> 132

<211> 413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 132

cgatttctaa actttatgga aaaagccaat gacaatcaat tagccaaaaa cgagacgcca 60
 aatcccatct cactccagcg ccattgccctc ttctcaaacg ctgcgccgct ctaggacctc 120
 tccaccagca cagttctcag gagtccctgct ggtctcccaq tgctgttcta aggggtccaca 180
 tgaaggcagg tcaggcggga ctcccgggc aagcacttct gtacgcggaa agcacgaggc 240
 gcaggagcca tggagagccg gtcctttgga gacaggaata cttaagagga ttggcaaac 300
 ggagaaacgc tgggagaggt gccccgact gcggtggtaa ggcagagtct cagttctctc 360
 cggccttgct ggcctggcgt ccacaaggct gaagcatctt ttccatcaag cag 413

[0 2 4 6]

<210> 133

<211> 411

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 133

ctgcttgatg atggaataa ctaacatgta aatctttaat aaacagtgtta cattcttaat 60
 ctgtccatca actcggatca gtcagtattg ttgtccgat ttcacagatt aagacaccag 120
 cctagaggcc gagtgcagt gctcacgct gtaatcccaq cactttggga gggccaggcg 180
 ggtggatcac cttaggtcag gatttttaga taagcctggc catcatggtg aaacccacc 240
 tctactaaaa atataaaatt agccagggtgt ggtggcacgc acctgtaac ccagctgctc 300
 gggaggctga gagaggagaa tcagttgaac caggagagct gaggttgcaq tgagctgaga 360
 tcacacacca ctgcactcca gcctggcgca caagagtaaa actccatctc g 411

[0 2 4 7]

40

<210> 134

<211> 893

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 134

gggcgaggca gtctcactct gtcgccaggc tggaatgcag tggcacaatc tcagctcacc 60
 acaacctcac gattctcttg gctcagcctc ccgagttagt gggactacag gcgtgtgcca 120
 ccattgccca ctaatttttg cattttttag agagacgggg ttaccaccata ttggcaagg 180
 tgggtctgat ctcttgacct tgtgatccgc ccgccttggc ctcccaaaagt gctgggataa 240
 caggcgtggg ccactgtacc tggccttttt tttttttgaa acggagtctt attctgtcat 300

119

120

ccaggctgca gtgtggcaat ctgaggctca ctgcaacctc cccctcctgg gtccaagcga 360
 ttctcctgcc tcagcctcct gagaagctga gactacaggc acgtgccatt aggccagct 420
 aatttttgta tttttagtag agacggggtt ttgccatgtt ggccagggtg gtcttgaatt 480
 catgatctca agtgattcgt ccaccttggc ccaaagtgtc gggattacag gtgtgagcca 540
 ctgtgtccag ccaagacttc ctaaactttt atgtacaaat accctactga ctcttcaggg 600
 aaagggcagc acaaattgta tgagttcctg gccataggtc ttatacttct ccaacctcac 660
 gtaccctaag aaatctgtct gacaaattga ttgccattac catccttcac catcacatcc 720
 taagataact acttccaaaa ggtagtccag gatttaacta ctaccagtct taggacaagt 780
 acaagttcag caagaggta taatgagacc ttatccatgg cagagacaaa gtgaagaaga 840
 atgtaattca ggcaatgcag ggtgagtggg cctttatctt ccccatcaag cag 893

[0 2 4 8]

<210> 135

<211> 858

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 135

ctgcttgatg tcagtttaac aattttatga accagtttct ttaatagtgt tgtggaaact 60
 cttagccaga gcaatggtat aatcttaaa ttataagaaa cctgtacttg ttcagagtct 120
 cttccatgaa tctccttgaa gacgaaacac tttaggatta tagttgcatg caaaaacttt 180
 caggaaaqca tcagagtaaa aattatctct ggatgacagg acttaaaatg gctatgataa 240
 gaatttatta tgcaatcgac aaggaaattt tattttttgt gacatcagta ttttaacata 300
 aaaatcaaaa ttatgactgg taacatcata acaggacata tcagatttgt aggaatttca 360
 taccatttct agaacactca ataacatacc caggcaata taactcaagg aaagttaaac 420
 atcattgctt atttgacagt gcttaccgtg taaatttaac atactgaata aggtagttta 480
 acatctctct ttttatgagg agagagaaca gattcttttg agatattcta ggaatcccct 540
 ggaactacc gaagttagtt caaggtgaga aagacctaat ggaagctggg catggtggct 600
 catacctgta atccacgat tttgggagc caagcaggg agatgtttgc tgaggcagga 660
 agcagcctga ccaacatggt gaaaccctgt ctctactaaa ttaaaaaatt agctggacgt 720
 ggtggtgcat gcctgtggtc ccggttactc agaaggctga ggcaggaaaa tcgctcgaa 780
 ctgggagatg gaggttgtag tgaaccgaaa tcgcaccatt gcattcaagc ctgggcaaca 840
 gaggcagact ccgtctcg 858

[0 2 4 9]

<210> 136

<211> 780

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 136

cgtagagacg gggtttcacc atgttggcca ggctggctc taactccaga gctcaagtga 60
 tccacctacc tcggcctccc aaagtgcag gattataggc atgagccacc gggcccgcc 120
 tcagcttgca tttttatatt aaaataacct cacaggctgc ttttagttag caacagcttg 180
 ggtatttaat agtggtttt caaattatga gtagtgttac ccattttgct cttaaaatag 240
 gctcagcgt gactctgaaa ctctgtgcct tggagtagca tgggttttg tgactcatc 300
 ccggaataa atgttctaaa cacagagta aagtcgcaaa gaaacaaaga ggaagctgtg 360
 gacaaggag gccaaagcgc ctgtattcct acataacat taaagaacaa tttgcgtggc 420
 tatataaat ctaattttaa aaaatattta gaaatttta gacaaccatt tcaaaaaaac 480
 atttaaaaaa ggcattttcc tttcttgag taaggggagt ctttcaggc cttgtttta 540
 aatttgtaa aqcaaccat gttcatagta aagtaagaat tcattgtcaa cacaagcga 600
 aaattccgaa tcctgtatgc gccccacccc tagtataatt actattagt gtttcttggt 660
 cttacaacaa gaaaaacgcc tttcttaata gaagagggt tcctgggtaa gggggcccat 720
 gggcttctg gcgttggga tgtacaggt atgttcagc catgtcaact catcaagca 780

121

122

[0250]

<210> 137
 <211> 560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 137
 ctgcttgatg gcaaaagggg aggggtggag gtgggagag aaatgtcagg gcatgtgctc 60
 tgataaata aaggcagggg aacaagctga attacttgaa attacttgaa ttttcttgct 120
 ttaaaactga aaaaaaatg tagttacacg ttaaaatctg caaatggttt ttacacctct 180
 gattttaaca tgaacttata ctaatgtttg gaatcttatg tcagaaatat aagcagctat 240
 gtacttagaa taggttttga atgggagag tagaacagag agagaattaa gaaggagctc 300
 gacttataaa agactagaat gtgattagag tgatagaaca taccaatgtt accaagaaat 360
 tgacaagctg ctggctttta gcttatgcaa gtggtagttg ggaaagtagg aggtgtggaa 420
 gagggtttgc attttggtt aattcatgca aaatgaagga ggaagcctgg tctaagaaga 480
 tactgtcttt caatagaat gatttctaaa ctgtacaga ttaagaatag ataacttgat 540
 tgctgttgtt ttgtttgttc 560

[0251]

<210> 138
 <211> 877
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 138
 ctgcttgatg gtattgaaag gtgactataa tgaggaaga aaggagagag taaagagaga 60
 agaatttgct ccagatctgt ttaaagtctt aaaaatttaa aaggagacca ttaaatatg 120
 ggaaatggc tatagagtgt gagcctcctt tgaccatatg ctcaaagacc gtactctgct 180
 acctgccttc caggtagcta ttctagaac tcagtccttt gtggaaccc aactaccttt 240
 taaaagtctc ttccagatt ccaaaaggac aagagatcag agagtcacat atacgcctct 300
 tgttttatct tcttgcttcc accggtatta ttgccaagaa aatcgtaggg aaaaacttta 360
 aacttttctt ttcagttgat cctttgaca tcacctctca tgtttaaat caggaaaaca 420
 caccctaaa atttgcactc tcttccgttt tgaaaagaa aaccacaca caaatgcaca 480
 ctattaccgt ctttcacctc gccttatatt tccaaagtgt attataatcc agatattgcc 540
 ccattcctaa catgttaagt cagactgtgc tgaaagactt tccaggagag gtcaacaggg 600
 tatatgttca gtggctgccc tgaaatcctg gtgggagatg ggtcacgct tcatcatcaa 660
 aggggatgcc catccctga taagctcca gtcttttggt aagatttctt tgaatgttaa 720
 ttgcatttcc agttttgctc atttccacc ccaatgtttt gctgcaaca tcgcttacac 780
 tgattcttt ctattttat tcctatcatt aaatggtagt gctgtaaatt ctgcattctg 840
 caattaatgt taaataaact gctttaattc attgacg 877

[0252]

<210> 139
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 139
 cggagacaga gtttcaactc tgttgcccag gctggaatgc aatggtgcga tttcactca 60
 cggtaacctc tgctcccgag gttcaagcga ttctctgcc tcaaactcct gagtagctgg 120
 gattacaggc atgcaccacc atgccggct aattttgtat ttttagtaga gacgaggttt 180
 ctctatgttg gtcagactgg tctcgaactc ctgacctccg gtgatctgcc tgctcggcc 240
 tcccaagagc ctgggattac gggcttgagc cactgagccc aacgctgttt gtgattgtta 300
 aaggaggtac atcctgctct ttcagtatta tttttctta attgctctta aactttctct 360
 tatttttgcc ataaatgaaa acaaatgca ttattactat tcatatcata caccctcctg 420

[0253]

123 124
 tatcctaggt qacagggtcaa aaagtgactc acacacacat tattttctag tattggcattc 480
 aagcag 486

<210> 140
 <211> 397
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 140
 cgaattaaag agatgaattt attggtaaat agataaaatt aacacctatt ttaatatatc 60
 caaacccctt cttatatat attaggtaaa ttaaaagaaa aaaattatca aagcaatact 120
 acagccagct acatcgccaa ttacaaatg agttagtaag taccataagt ttgtttgaat 180
 atcaggtgct tcagagtttt tctcaaacag ttacaaaaga gattaggttc ccaatcagtt 240
 cacaaaagct aatttaaaga atgtagctta actacagtac tgaggtttgc acacacttaa 300
 ctttcggtct cttgcttatt tattcatatc tgaggttcac tgtttctact aggatacatt 360
 ccgccacac ccacaccttq gtccccacat caagcag 397

[0254]

<210> 141
 <211> 397
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 141
 ctgcttgatg ttaatcatatc tgggactaag aggatagaga atggtaggaq ctgggatacc 60
 cctaaacatt cacattaaaa caaaaaaac ccaagctaa aaaacaactg ggcaggagct 120
 aaataaaaat ctaattttga gaggtgtat ctggctcagg cctcctactt tgtaaccat 180
 ggaatatgtg aaagcatttg aaaaactata gcatgatct cacatgggca gacacactct 240
 cagagagatg tgggtggagc catggcagc tctgcctagg cagtggcagg agcgcagaa 300
 actctgattc ctctctcgg tcctaagacc gaatgtgtgt caggacatgt ggtcagggaa 360
 gagaagctat ttaactgaac cagtaatagt agcaccg 397

[0255]

<210> 142
 <211> 652
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 645
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 142
 cgtctattat ttctttatgc ttactctgcc atttattaaa ggaaggaaaa tqtgaacgat 60
 gaaaatattt acttcaaatt ttgactattt aaactttgga aaacttttcc cggagaatga 120
 ctttcttggg tgaggtcaat ttctgaagg actgagatga ggttaattat gaggcacaca 180
 gtgaagcttt aatggcttcc ttaagttcac acctatgaat tcctggagtq gccagagaac 240
 atgttactac tccagggtca atggtggaag catgttgatg gaagcatgct gatqaaaaca 300
 agaaagactt gtggaaatgc ttaacttgc cctcaaaatg gaaaaaaatt caattctgtc 360
 ccaatcatat tggacaata catatgagac ttcaattgta gaaggtcaac aacttcaggt 420
 aaataaccat gaagtcaaca ggatagtcac cataacctca cataatccat taactqtaat 480
 aactatttca ccaggtcttt ggtttcagtg aagaaagtgg ggccttgtagc aaaqgaccca 540
 gatacaaca caaataggga actaaaatgg ttcttcaaag acatgcatta gagtgcacat 600
 caaggtgcta aaccaccaa tccttttaatt ttgcaagtgg acatnaaagc ag 652

[0256]

125
 <210> 143
 <211> 659
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <220>
 <221> variation
 <222> 6, 648
 <223> n is a or c or g or t.
 <400> 143
 ctgctnaatg ggattggggc caaggagtca gtqcatcgtg gttggtatgg aagatggaaat 60
 gggaggcaga gcagcttctc ctgttcctta gcctgcgatg ttccagctgt taggaagcaa 120
 ttcaggcagg aaagcaagtc tgctccattt aggttagtcc cacatttgct gtttgtttga 180
 ctttgagcag gacacagaag tccttcaagc cccacctctc cccctgtgta atgggcagat 240
 tttactcgtc catccctaac tctccttagc actccagagg cacaggcata aggtacaagt 300
 tttgagctg gaaatgcata aatgtggatc ccagttccag cactttcttg ctgagtagtc 360
 ttggtatctat cagctcactt ctttgagtat cagcttcttc ctctgctatg tcctggtttc 420
 catgttttcc ttgcagagct gcaataaggc tcagagatgc tatagaatgg gtcatagtgc 480
 ctgacaggct ggtaaccaat gctagccata ttttcagtct aaagattggg caaatgttgg 540
 tctgtccttg gttgaccaac ttcttccttt gagaagcaca tagcatctgt acacacagaa 600
 gcgtgtgcat gtgagggatt catacatatc taagaacctt cttgcaangg aagtttacg 659

[0 2 5 7]

<210> 144
 <211> 564
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 144
 cgtgttctcc aggtgatttt aggtaggaaa tcagggttga gagtactgc tttaaaggaa 60
 gaaaattaag gagcagtacc ttagaagagg atattaaaca ggggtggagt ttgctctagg 120
 acagagttaga acatactctt gttgctctga gatacaagga aacctgacta gatacttta 180
 agagatcttg ttgagataca gtggctcttt gctcatagta aaaaagtatt aatgaaatat 240
 tttaaaattg ggacttccag caactcagaa ttagttggtc tatgaaaaag taaacacaaq 300
 gaagacctag aaaatcagta tatagaagtt aagcagtga actaaaagggt ttctttttaa 360
 atgaatgaat ttgtgttgat atacttgtct tttcttataa ccattattaa agcaattatg 420
 aaggctttat ttttaaaca taaggtaaaa caactgagct aaaatcatga caactctatc 480
 agcatttctt tatccacgaa tacacatcac caaaaaatgg cactactgat cgtccgtcca 540
 ggggaaataa ttagcatcaa gcag 564

[0 2 5 8]

<210> 145
 <211> 337
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 145
 gatccagtac ccagtaaaat gctctcacat gtgttgatag ctggacatct tccataatgc 60
 ttctttcact aaaacaaact cttgcgaat ttaaccata catttgggtt aaattctaca 120
 taaaatcatg gaatttaaga gctggaagag ggttgcaat aacctaatct agtctctgtt 180
 ttaacaaaga gaaaactaaa ttttaagat ggttaagtgt caggcgcggt gactcatgcc 240
 tgtaatccca gaactttgag aggccaaagt gagtggatca cttgaggtca ggaqttcgaq 300
 accagcttgg ccaacatgat gaaaccccat ctctacg 337

[0 2 5 9]

<210> 146

127

128

<211> 970

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 146

cggtagaagg aattgaatta gaaagtcaac aatctagaaa ctcaaaatt actgcagcca 60
 cctactactt tccaaaaata agcaccatc aaaactagac tctatcattt gttacccatg 120
 cgtgttctat tactaatgtt ctcaaatcaa atttgagctt aaaaacagaa aatctacagt 180
 ttcgttgacg acccctccca cccccaacta ttccaccctt cagcccatg gcatgttaaa 240
 gggagaaca atgaattctg gttgttaca gagaatattt ggagcatctg actctttttg 300
 ctgtcaacca gggatatcaac ttgaggcatc cataatgact cgaactccctg tttgattcct 360
 tctctccttt tattctctag aaagcccttc ctggaccctc ttgttggaact aaatgacctt 420
 tctccacatt cctaaccacc ctgtgcaaac ctctctttga gcacctgcca cattctgttg 480
 aaattaagtc ttatcctccc actgtatttt aaagtctttg aggacgatgc ccatttgcaa 540
 gtcaccgttg tatgcttggg gcctggcaca aagcaggtga tctgaaattt ctggtggaag 600
 tggaaagggtc atgtgtatgt tggcggggtg tgtgtgagaa ggtaaaggac acgtttttca 660
 tttgccttta tatagcgacc actcatctta acttcaacc ctattccaaa tcttcctctg 720
 aattgtacaa atttttaatt gttacattct ctgtagatgg gtttggatga cacaggaac 780
 cccttaaagt catctgcaat gttctcagcc ttgaqtttga tggattactt ctgtgagtg 840
 tggtagtcg tggcagtaga cagctcatcc aatcccttga gttactgtta cttgagactt 900
 tttcgtttc aagaaaaagg aacatgagct aacataagaa aatgcgaaag tcttatatgg 960
 gtactggatc 970

[0260]

<210> 147

<211> 317

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 147

gatccagtac ggtcaagcag gcaagatcag attcacaggt aaaacttgct tgatggcact 60
 tcaacgtttc ttctatttc ctgagtggta ttgatgtgtg agagatagaa tgttaaatgg 120
 tgaagaagaaac ttataagct agtagttcct tttttggta gtgaacccc agtatatagt 180
 acaaaaataa aaaatgtgga tggttgcagt ggctcatacc tgtattcctg gcactttggg 240
 aggccaaaggc aggcagatca cttgaggtca agagtttgag accagcctgg ccaacatgg 300
 gaaatcctgt ctctacg 317

[0261]

<210> 148

<211> 763

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 148

cgatggcagt atttttaatc ttgaaaagaa aaatacaaca cagctcaagg aaggagaagt 60
 attctaagac acaccaaact tagtacttct ctgtgtatga ccaagaaact gttttctgag 120
 agtggcttag aagaaaatcc atttactaga accctttctt agaggcagtc atgtgatcca 180
 catttgctac ctctgaccta gaggatactg tgtaactggg acaaaaact tatcaagaag 240
 gtttcaaac tcttttgata ttgctatttt actccctaga gtttagcact tgcaaaaat 300
 gttagtatt acagagtcag agttgaaat atatctcaca aggaaagaga catccagcca 360
 aaaaaacaca aatatttaaa ccatactgaa aaaaagcata acatgttgag attattacca 420
 caagataaaa gcccttcttt atagccaca gtataggaga aatcaacaaa ttctcttggg 480
 gaaattatat tccaaagctg accagcagta gtgtaacgca tcacacagca attctcttca 540
 aagttctcca gaatatccaa agaagtcac aagctgtccc aatccaaacg acaagccct 600
 gggcgtatat ggtctattat actatagaca aggtcatcta taacaccctt gggctttgta 660

129

130

gagatatcca ttaaattctt ctgagggttt tctccaaaca gttacatctt tcgttttctt 720
 agcaactcgc cacttatctt cttcaatgct atgttactgg atc 763

[0262]

<210> 149

<211> 518

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 149

gatccagtac cagcgacaga ctttgcaaac atgcagatgg ttctcacatg tcttccttgt 60
 ctcatcttca gggcacgtgt cctaggttct ttcgattacg tctctcaagg caagggttcc 120
 agatctctct gtatcctcat gcttcccttt tggatgcacc ttaattttaa aatacctctt 180
 tttctcatta attagatcac ttcaagttaa atacaaaaca tggcaagatg gattttaaatt 240
 tagagggata taagtataca taagagaaga ccaatctcta cttttaaaaa tgcagttaat 300
 taacaataaa gtaaatata gtgaaggatc tatatgctta tttgaacttt gctgttggtta 360
 aggaacttga ttcctctatt aacttttttt aaaaaactcg ttttgaaac tagcattgga 420
 tgtgggttcc caatgatcta gaaacatgta aactacaaca taatcgtttc aagaatttaa 480
 aataattttg cagtagagaa tgttaatggt ttcacccg 518

[0263]

<210> 150

<211> 334

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 150

cgcttagctc catagcccca taacccatt ttttaactga gtcagaccct aactcaagaa 60
 ggatgagtta aatgacttct aaagtctct tctaactctt tcacagtttg atttgactcc 120
 ttctaataaa gtcagctctgg actgataatg tgaccacccc aatactacc taggagtc aa 180
 tagcacagat gagctaaaac ctggtggtct ctggtctccc agtgtgggac tgtcaccagg 240
 actatattct tcactttttt cacaaccag aactgctgct gggcaagcca agaaagcaga 300
 aaaaaatcac ttacttggtt tggccaatgc gatc 334

[0264]

30

<210> 151

<211> 304

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 151

cgctgtatag ctaacagcat agccaatgcc ctgatcttct agccacactg taatttcttg 60
 tccttgcatc acaacccag ctgtatgcat caaagtggaa aaactgacag cattgtctga 120
 aagacacagc ttgggaaaat tgctccttgt agctccctg tcaatgaata ttatcatatt 180
 tttctcatgg ataaggttac tgtgtttttt ttgctgggcc gggggtgggg aggttcttac 240
 atacttagct actaagcaca ttaccattcc gtttgggaa tggactaaac gtgacaatgc 300
 gatc 304

[0265]

<210> 152

<211> 304

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 152

cgccatacag gccataattt ccatccatga aaatgaaaaa tggcgatgca agctatactt 60
 tgtctacaat caccaactag gtgaattctc agtggctctt ttagagtctc tgaacagtta 120
 atctttgtag aaatcaatca aaataatcca tggctcgagt tcagtttggc cagcacacca 180

131

132

agagcagggtg gttaaaaaca ttcggactca atgcttttca caatacaaat tcagaggatg 240
aatctttaca caaatccac tacctctatt ctaacagttc tgacttggtt catccaatgc 300
gatc 304

[0266]

<210> 153
<211> 730
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> variation
<222> 2, 10
<223> n is a or c or g or t.
<400> 153

tnacacaggn gatcgactt gtggggaggt gagccaggc agctgggaca ttctaqaat 60
gccttttttag aattatggca tttctaaaaa ggtacttcca gaacaqttgt ttagatggaa 120
ttcaaagtaa agttcagatt agctttttag gaaaaaggaa tgctaccgta aatgtgaacc 180
ttaatccagt atactccagc catcctttgg ggatgaataa attttcaggt ttacctaagt 240
cttaacaatt tctttactag ccccttaact gttactttag caggtttgat aaaatgtgct 300
aaaaatatgc atttttgagt ttttaacttt agtgggaagt agatgtttca tcaacttctt 360
tggaataata agacactggc atataaacta ttttttttg agacaggatc tcaactctgt 420
gtccaagctg gaatgcagta atgcaaacat ggctcactgt agcctcgacc tcgtgggctc 480
aagcaatcct cccacctcag cctcctgact agtgggaacca cagacatgag ctgctgcacc 540
cagctaaaat ggagtatttt taatttctgg gtctttttaa tgcatttgga ggtctttagt 600
tttacctcac tgaaattagg attttaatta taaataatca aagatgtgaa ccttacagac 660
attttaagc cattatatat tttctataaa cctgtttctc gtttggagga gaaagaaatt 720
ggaattttcg 730

[0267]

<210> 154
<211> 509
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 154

caattgtacc atctagtttt tttaaattat aattaattaa tttgttttt gagaccaagt 60
ctcactctgt tgcccaggct ggagtcaggt ggcatgatct cagctcactg caacctccgc 120
ctcctgggtt caagcaattc tgtgcctcag cctccatgt agctgggatt acaggtgtga 180
gcaaccacgc ctggctaatt tttgtatttt tagtagagac caggtttcac tatgtggcc 240
aggctggtct cgaactcctg acctcaggta atccgttcgc cttggcctcc caaagtgccg 300
ggattacagg cgtgagccac agtgcctggc caccatctag tttttaaaca gaaaccacaa 360
gcacttagcc cctgctggag gaqaaacttt aatttttcct tccatatatg tgtgtgatg 420
gtctttcctg gtgacatatt aagtgggtag tacttgggga aatccaaaac tattaagttt 480
ggggttttga actctggacc cgacgtttg 509

[0268]

<210> 155
<211> 487
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 155

gatcgacttg ccacaatcca gcctggatga cagagtgaqa ccccatctcc aqaaaaaaaa 60
aaagaaatta gctggcgcgt gatggtgtgg ctgaaggagg ctcagggtgg aqgattgctt 120
gagctcaggt gtctgagact acagtgagct aggtctcct cactgcactc cagcctgaa 180

133

134

gataagacaa gaccctgtct cttaaaaaac aggc aaatta ttgattatag ttcagtgggc 240
 taaatcctgt ggtagaaaca ttcattgcata ggtgtgtgca tccacatcag tcttaggtgg 300
 gaggaaggc atggaaggca gatttttggg tgcacttgaa ctgaactttg aaggatgatt 360
 aggaagtaagc tgggtggggg aagggaagaa cctaccaggc agaaggactg gcataagtaa 420
 aggccttattt gtaagaagta gcatggcaca ttaagggag ttgaggttgt tcagtatgac 480
 cctaccg 487

[0269]

<210> 156

<211> 333

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 156

cgtcacacca acactgagaa ggtagtattt tcattttttc tgaggctcag agtttaata 60
 gctttcccga gatcacacat tggcatgctg ggatttgaac ccagagagtc tgaatccaga 120
 gtctgaactt cgatcctctg cctcagcctc tcaagtagct gggagagaat ttttaaat 180
 tttgtagaaa cagggtctca ctacattgcc cactctggc ttgaactcct ggcctcaagc 240
 aatcctccca ccttggcctc ccaaagggtc gggattacag ggtgagtc ctgtgcccag 300
 aacagagcct gaacttttaa cgacaatgcg atc 333

[0270]

<210> 157

<211> 763

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 157

gacgcattg tcacaggctt gtccttagtt ggagggtgat ctgtgttggg aaaccttttt 60
 agaagaaatt actcttgagc tgagatttat gccctgttta gtgtgtaatc ccagaattac 120
 tagtgaatg ggttggttaa tagggtaatt tttttccct cctgaatttg gtgagctttt 180
 tagagttgaa tagacagcac tttctgcaac agatggggat ttagacaggg aggacacttt 240
 agttgtgctt agtttcttct accatccgtg gcatggaaat aattaggtat tataatgatt 300
 taaaggactt aagttcagtc tttttggtc ttttctttc ataagattct tattaagttac 360
 gataaagcat tgattgcaag tacttcttta accatacatg atgatgtatt ttcgtgaaag 420
 tagagctgta aaaatctagc ccattcagct gggctcaggg gctcatgcct gtaatccag 480
 cactttggga ggctgaggca gaaggatcac ttgagatcag gagtcaaga ccagcctaag 540
 caacatagca agacccatc tctacagaaa atttaaaaa ttagctggac atgccccgt 600
 agtcccactc aggaactga ggtggaggga tcaactgagc ccaggaggtc gaggctacag 660
 tgagctgtga ttgtccact gcactccagc ctgagtgaca gagcaagacc ctgtctcaaa 720
 aataaaataa atctgactca ttaaattgat ttttaatac tcg 763

[0271]

<210> 158

<211> 470

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 158

cttgattgcc cattacaaca actggagggt tagaaaatat atattgatat taagtccttc 60
 cccagacaga ttatattaga gtctccagta ggaagctttt cccagggga cattattttg 120
 tagccagggc tgagaatcac tgcattaagg acaaatggac tagggagtaa aaagctcaaa 180
 agtggccttg cagatttaga gttgtagatc acatgctgtt tacctctaaa tttattta 240
 aatttgaaat atgggaaaaa gataattact tagttcaaaa ttaatttag ataaatttcc 300
 gctatagctt aaaatgataa ctagtctatg tctcagaata attaatattg gctggcgtg 360
 gtggctcact cctgtaaatc ccagaccct gggaggccaa ggtgggtgga tcaactgagg 420

131

132

agagcaggtg gttaaaaaca ttcggactca atgcttttca caatacaaat tcagaggaatg 240
aatctttaca caaatccac tacctctatt ctaacagttc tgacttggtt catccaatgc 300
gac 304

[0266]

<210> 153
<211> 730
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> variation
<222> 2, 10
<223> n is a or c or g or t.
<400> 153

tnacacaggn gatcgactt gtggggaggt gaggccaggc agctgggaca ttctaagaat 60
gcctttttag aattatggca tttctaaaaa ggtacttcca gaacagttgt ttagatggaa 120
ttcaagtaa agttcagatt agcttttgag gaaaaaggaa tgctaccgta aatgtgaacc 180
ttaatccagt atactccagc catcctttgg ggaatgaataa attttcaggt ttacctaaat 240
cttaacaatt tctttactag ccccttaact gttactttag cagggtttgat aaaatgtgct 300
aaaaatatgc atttttgagt ttttaacttt agtgggaagt agatgtttca tcaacttctt 360
tggaataa agacactggc atataaacta ttttttttg agacaggatc tcaactctgtt 420
gtccaagctg gaatgcagta atgcaaacat ggtcactgt agcctcgacc tcgtgggctc 480
aagcaatcct cccacctcag cctcctgact agtgggaacca cagacatgag ctgctgcacc 540
cagctaaaat ggagtatatt taatttctgg gtcttttaaa tgcatttgga ggtctttagt 600
tttacctcac tgaattagg attttaatta taaataatca aagatgtgaa cttacagac 660
attttaagc cattatattt tttctataaa ccctgttctc gtttgaggga gaaagaaatt 720
ggaattttcg 730

[0267]

<210> 154
<211> 509
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 154

caattgtacc atctagtttt tttaaattat aattaattaa tttgttttt gagaccaagt 60
ctcactctgt tgcccaggct ggagtcaggt ggcattgact cagctcactg caacctccgc 120
ctcctgggtt caagcaattc tgtgcctcag cctccatgt agctgggatt acaggtgtga 180
gcaaccacgc ctggctaatt tttgtatttt tagtagagac cagggttcac tatgttgcc 240
aggctggtct cgaactcctg acctcaggt atccgttcgc cttggcctcc caaagtgccg 300
ggattacagg cgtgagccac agtgcctggc caccatctag tttttaaaca gaaaccacaa 360
gcatctagcc cctgctggag gagaacttt aatttttct tccatatatg tgtgtgatgg 420
gtctttcctg gtgacatatt aagtgggtag tacttgggga aatccaaaac tattaagttt 480
ggggttttga actctggacc cgacgtttg 509

[0268]

<210> 155
<211> 487
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 155

gatcgattg ccacaatcca gcctggatga cagagtqaga ccccatctcc agaaaaaaaa 60
aaagaaatta gctggcgcgt gatgtgtgg ctgaaggagg ctcaaggtgg aggattgctt 120
gagctcaagt gtctgagact acagtgaact aggtctctct cactgcactc cagcctggaa 180

133

134

gataagagcaa gaccctgtct cttaaaaaac aggcaaatta ttgattatag ttcagtgggc 240
 taaatcctgt ggtagaaaca ttcattgcata ggggtggtgca tccacatcag tcttaggtgg 300
 gaggagggtc atggaaggca gatttttggg tgcacttgaa ctgaactttg aaggatgatt 360
 aggaagtaagc tgggtggggg aagggaagaa cctaccaggc agaaggactg gcataagtaa 420
 aggcattattt gtaagaagta gcatggcaca ttaagggaaq ttgaggttgt tcagtatgac 480
 cctaccg 487

[0269]

<210> 156
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 156

cgacacacca acactgagaa ggtagtattt tcattttttc tgaggctcag agtttaata 60
 gctttcccga gatcacacat tggcatgctg ggatttgaac ccagagagtc tgaatccaga 120
 gtctgaactt cgatcctctg cctcagcctc tcaagtagct gggagagaat ttttaaattt 180
 tttgtagaaa cagggtctca ctacattgcc cacttggtc ttgaactcct ggcctcaagc 240
 aatcctccca ccttgccctc ccaaagggtc gggattacag gggtagtca ctgtgcccaq 300
 aacagagcct gaacttttaa cgacaatgcg atc 333

[0270]

<210> 157
 <211> 763
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 157

gacgcattg tcacaggctt gtccttagtt ggagggtgat ctgtgttggg aaaccttttt 60
 agaagaaatt actcttgagc tgagatttat gccctgttta gtgtgtaac ccagaattac 120
 tagtgaaatg ggttggttaa tagggttaatt tttttccct cctgaatttg gtggatcttt 180
 tagagttgaa tagacagcac tttctgcaac agatggggat ttagacaggg aggcacttt 240
 agttgtgctt agtttctctt accatccgtg gcatggaaat aattaggtat tataatgatt 300
 taaaggactt aagttcagtc ttttgggtc ttttctttt ataagattct tattaggtac 360
 gataaagcat tgattgcaag tacttcttta accatacatg atgatgtatt ttcgtgaaag 420
 tagagctgta aaaattcagc ccattcagct gggctcaggg gctcatgctt gtaatcccaq 480
 cactttggga ggctgaggca gaaggatcac ttgagatcag gaggccaaga ccagcctaag 540
 caacatagca agacccatc tctacagaaa atttaaaaaa ttgctggac atgccctgt 600
 agtcccactc aggagactga ggtggaggga tcaattgagc ccaggaggtc gaggctacag 660
 tgagctgtga ttgtccact gactccagc ctgagtgaac gagcaagacc ctgtctcaaa 720
 aataaaataa atctgactca ttaattgat ttttaatac tcg 763

[0271]

<210> 158
 <211> 470
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 158

cttgattgcc cattacaaca actggagggt tagaaaatat atattgatat taagtccctc 60
 cccagacaga ttatattaga gtctccagta ggaagctttc cccagggga cattattttg 120
 tagccagggc tgagaatcac tgcattaagg acaaatggac tagggagtaa aaagctcaaa 180
 agtgggcttg caagtttaga gttgtagatc acatgctgtt tacctctaaa tttatttaat 240
 aatttgaaat atgggaaaaa gataattact tagttcaaaa tttattttag ataaatttcc 300
 gctatagctt aaaatgataa ctagtctatg tctcagaata attaatgttg gctgggctg 360
 gtggctcact cctgtaaatc ccagcaccct gggaggccaa ggtgggtgga tcacttgagg 420

【0272】

135
tcaggagttc gagaccagcc tgcccaacat ggtgaaaccc cgtctctacg
136 470

<210> 159
<211> 295
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 159
tggattggtc ggggtgtggtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggcccagggtg 60
ggtggatcac ctaagggtcag gagttcaaga ccagcctgac caacatggag aaaccccatc 120
tctactaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaagc tgtgcatggt ggtgcatccc tgtaatccca 180
gtcctcggg agcctgaggc aggagaatcg cttaaaccag ggagccagag attgcagtga 240
ccaagatcac atcattgcac tccagcctgg gcaacaagag cgaactcca tctcg 295

【0273】

<210> 160
<211> 295
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 160
gttgcgatcc cagatactcg ggagggtgag gcgggagaat cacttgaacc tgggagggcg 60
cggttgaggt gagccgatat catcccaccg cactctggcc tgggcaacag tgagactcgg 120
tctc 124

【0274】

<210> 161
<211> 608
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 161
caaacgtcgg ggcattccgg ataggccgag aaagtgttgt ggaagaaaag ttagatttac 60
gccgatgaat atgatatga aatggatttt ggcgtagggt tggctagggt tgtagcctga 120
gaatagggga aatcagtgaa tgaagcctcc tatgatggca aatacagctc ctattgatag 180
gacatagtgg aagtgaagta caacgtagta cgtgtcgtgt agtacgatgt ctagtcatga 240
gtttgctaata acaatgccag tcaggccacc tacgggtgaa agaaagatga atcctaaggc 300
tcagagcact gcagcagatc atttcatatt gcttccgtgg agtgtggcga gtcagctaaa 360
tactttgacg ccgggtgggga tagcgtatgat tatggtagcg gaggtgaaat atgctcgtgt 420
gtctactgtc atttctactg taaatatatg gtgtgtctac acgataaacc ctagggaagc 480
aattgatatc atagctcaga ccatacctat gtatccaaat ggttcttttt ttccggagta 540
gtaagttaca atatgggaga ttattccgaa gcctggtagg ataagaatat aaacttcagg 600
gtgacccg 608

【0275】

<210> 162
<211> 315
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 162
gatctcagac cacagtggaa taaaactgga aatcaactcc aaaaggaacc ttcaaaacca 60
tgcaataaaa tggaaattaa ataacctcct gaattatcat tgggtcaaca gcaaatcaa 120
gatqaaatt taaaattgaa ctqaacaata ataqtgacac aacctatcaa aacctctggg 180
atacaqcaaa ggcaatgcta aggggaaagg tcacagccta aatgcctaca tcaaaaagta 240
tgaaaqaaca caaatagaca atctaaggtc acacctcaag gaactagaga aacaagaaca 300
aaccaaaccc agccc 315

137

138

[0276]

<210> 163
 <211> 666
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 163
 ctgatccatg ctataaagtg gacgaacctt gcaaacctta cgtgaaatga aaaaagccaa 60
 gacccaagag gtcacctata gtatgagtca acttgatga aatatccaga atagagaaat 120
 ccataagagac agaaagcaga cactggtagt tggcaggggt tggagagagg aaagaatggg 180
 aagaagacctt acatagttag taaggggttt tactttggag tgatggaaat gcgttggatc 240
 tagatagaag tggcgggttt gcacaacgtt gtgaatggac taaatgccac tgaattgttc 300
 actttatgta tttattttat tttattttat ttattttagt agacgggggt ttgctgcatt 360
 gcccgagctg ctgtcaaaact cctaagctca cccaggcgca atggctcatg cttgtaatcc 420
 cagcactggg aggccaaagt gggcggatca cctgaggcca ggagttcgag accagcatgg 480
 ccaacatggc gaagccccgt ctctactaaa attacaacaa ttagtatggt gtggtggtga 540
 acgcctgtag tcccagctac ttaggaggct gaggcaggag aatcgcttga accccggagg 600
 ccgaagggtg cagtgaagcc agatcacgcc actgcactct agcctgggag acaagagcaa 660
 gactcg 666

[0277]

<210> 164
 <211> 201
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 164
 caaacgtcgg gtcacatggg aatgtggtaa agcctcatta ctgtagagtt cagacatgat 60
 cacttaaaaa gagctttatt gggccgggag cgggtggctta ctctataat cccagcactt 120
 tggggggccg aggcaggcag atcacctgag gtcaggagtt cgggaccagc ctggctaaca 180
 tggcaaaacc ctatctcttc c 201

[0278]

<210> 165
 <211> 340
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 165
 gatcaatcgc ccacatcact cgaagcgtaa attatggctg aatcatccgc taccttcacg 60
 ccaatggcgc ctcaatattc tttatctgcc cttctctaca catcggagca ggcctatatt 120
 acggatcatt tctctactca gaaacctgaa acatcggcat tatcctctctg cttgcaacta 180
 tagcaacagc cttcataggc tatgtcctcc cgtgaggcca aatatcattc tgaggggcca 240
 cagtaattac aaacttacta tccgccatcc catacattgg gacagaccta gttcaatgaa 300
 tctgaggagg ctactcagta gacagtccca ccctcacacg 340

[0279]

<210> 166
 <211> 578
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 166
 gatcgattg ctataaagaa ctatctgaga ctggtaatt tatgaagaaa aagaagttta 60
 attgacttac agttccttag gctgtacaag aagcctggct ggggagattt caagaaattt 120
 aaaaccatgg cggaaagcga aggggaagca ggcattgttt atatgacctg agaaggagga 180
 ggagagtga gggggaggtg ctacacactt ttaacaacc agatctcgtg agaactcact 240

139

140

accacaagaa cagcaaggga caactctgtc cccatgatcc agtcacctct caccagaccc 300
 ctccaacact ggggattaca attttcatg agatttgggt gaagacacaa atccaaacca 360
 tqtgcctatg gttaagccac acatgactgt atataaccta cttgtatcct tgcataact 420
 ttaaataatc tctagattac acattataat acctaataca ggcgggtgt ggtggcccat 480
 gcttgaatc ccagcacttt cagaggccaa ggcagggtga tcacgaggtc aggagttcaa 540
 gaccagcctg gccaacacag tgaaccacca tctctacg 578

[0280]

<210> 167

<211> 143

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 167

gttttcgcag tcctgaacaa aataactaaca aactgaactc agcaatatat gaaatggatt 60
 atatgccatg aaaagtagga ttattttaag gaacggcaag gtcggttctt catacaaaaa 120
 tcaatttatt acaccatatt aac 143

[0281]

<210> 168

<211> 637

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> variation

<222> 39

<223> n is a or c or g or t.

<400> 168

gatcgcattg ccaagttaaa tccttaagca aaaaagganc aaagctggag gcatcatgct 60
 acctgacttc aaaactatac taccaggctt ccagtaacca aaacagcatg atactggtac 120
 caaaacagat atatagacca atggaacaga acagaggcct cagaaataac accacacatc 180
 tacaatcatc tgatctttga caaacctgac aaaaacaaga aatggggaaa gaattcccta 240
 tttataaat ggtgttggga aaactggcta gccatatgta gaaagctgaa attggatccc 300
 ttccttatac cttatacaaa aattaattca agatggatta aagacttaaa tgtagacct 360
 aaaaccataa aaaccctaga agaaaaccta ggcgatacct ttcaggacat aggcattggc 420
 aaggacttca tgactaaaac accaaaagtg atggtaacaa aagccaaaag ccaaaataga 480
 caaatgggat ctaattaac taaagagctt ccgcacagca aaagaaacta tcatcagagt 540
 gagcagacaa cctaagagt gggagaaaat ttttgcaatc tacacatttg acaaaaggct 600
 aatttccaga atctacaaa gacttaaca aatttac 637

[0282]

<210> 169

<211> 433

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 169

gatcaatcgc atcatcacc aaqctgtcaa aaatgtgaac attcgtggat tttttctat 60
 ttgaagcca aaaaatgaag actgtcaact tcatggatat tagaagaagg catgagattc 120
 ctaggcctga tgaataatat ttgatggtc atcacacaaa tggaaagcaag agtccatat 180
 ctgtatctgt tccccacgtc cactccaagt gacagggatg atcaagaga cccaactgga 240
 tqctttctgc tcaqtaqatt ttgatcacaq ctgaggaatc tcaagqtaaa gaaatcccaq 300
 tqctttggca gggcacgggt gctcacgcct gtaatcccaq cacttttggg ggcgaggcg 360
 ggcagatcac gaggtcagga gattgagacc atcctggcta acacgggtgaa accccgtctc 420
 tactaaaaat acg 433

141

142

【0283】

<210> 170
 <211> 739
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 170
 ctgatccatg accgggtaaa aaatgtcttg aaatcacatc agqctcatca aagacattta 60
 tatgatgaga gagacctaga gaaagatgat gacctggaac ctgaaaggaa gtcttttatg 120
 tagaactctt gcctatgaca gtgaccccgga gtatagcact gtccacagga gcaaatgtctt 180
 ggaaccaacc caaatgcccc tcaacgatac actggatata gaaatgtgga atgcaccata 240
 tgtctctatc tgaaagtctc tgcaggatgg tctgactcac gcgagtgggt ttgagataag 300
 ttgtgttata cctcaggtta ggtaaagtcg agagatgaac taacttaaaa agtagtgatg 360
 ttacataga atctaaattg gaaaagacaa taatatcagc attagaaagt ttgcctttaa 420
 gtaaaaaaaa ttattagcca taataggttt tacattcttc gtaatagaat atcctaaagc 480
 aataaaacct ccactatgtg aactctaagt tctgaatata cgaatttttc aaatagttct 540
 gaggttatatt taatttggtc ttactgact agaacacttc ctaatttatc acatcatttt 600
 taacctcctt caacatact gaatatattt tttccaggg tttattgagg tataattgac 660
 aaacaaaaat tgtgtatgta aggtgtacaa tgtgatgttt tgatatgtga aatacatttg 720
 atggattctt gggcttcct 739

【0284】

20

<210> 171
 <211> 380
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 171
 gatctgacac caagcacagg caacagaagt gaaaataaggc aaatgggact atatcagatg 60
 taaaatgttt gtgccttaaa taacacaaca attgacagaa tgcaaaagaca acctacggaa 120
 taagagaaaa tatttgcaaa tgatacatct gatatgtggt taatattgaa aatatatata 180
 gaactacaac aacttaacac caaaaaaatc aaataacaca attcaaaaat gggcaaaagag 240
 cttgaataga cacgtctcca aagaagatat acaaatgaca acaagcacg tgaaaaaatg 300
 ttcatatta atcattaaaq aaaaqcaatt tgaaaccgca atgagatacc aactcatacc 360
 tatcgggatg gctactatcg 380

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の実施の形態1である遺伝子発現プロファイル解析装置の構成を示すブロック図である。

【図2】遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの表現方法を説明した説明図である。

【図3】遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの評価関数（予後の存命月数の予測誤差に関する評価）のグラフの一例を示す説明図である。

【図4】遺伝的アルゴリズムにおける遺伝子の組み合わせの評価関数（採用した遺伝子数に関する評価）の説明図である。

【図5】従来の方法によって予後の存命月数を推定した結果を示す説明図である。

【図6】この発明の方法によって予後の存命月数を推定した結果を示す説明図である。

【図7】各遺伝子と予後の存命月数の相関係数の分布を示した説明図である。

【図8】この発明の実施の形態1である遺伝子発現プロファイル解析方法の処理の流れを示すフローチャートである。

【符号の説明】

- | | |
|----|------------------|
| 1 | 入力手段 |
| 2 | データ前処理手段 |
| 3 | 遺伝子組み合わせ手段 |
| 4 | 第1推定手段構築手段 |
| 5 | 第1推定手段 |
| 6 | 遺伝子組み合わせ評価手段 |
| 7 | 組み合わせ制約手段 |
| 8 | 第2推定手段構築手段 |
| 9 | 第2推定手段 |
| 10 | 出力手段 |
| S1 | 入力ステップ |
| S2 | データ前処理ステップ |
| S3 | 遺伝子組み合わせ候補生成ステップ |

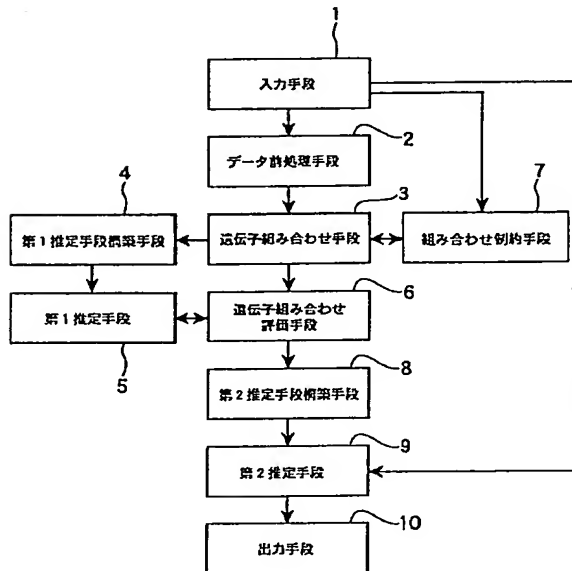
143

- S4 第1推定方法生成ステップ
 S5 第1推定ステップ
 S6 遺伝子組み合わせ評価ステップ
 S7 遺伝子組み合わせ抽出ステップ

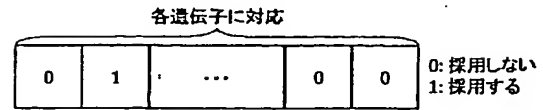
144

- * S8 遺伝子組み合わせ制約ステップ
 S9 第2推定方法生成ステップ
 S10 第2推定ステップ
 * S11 出力ステップ

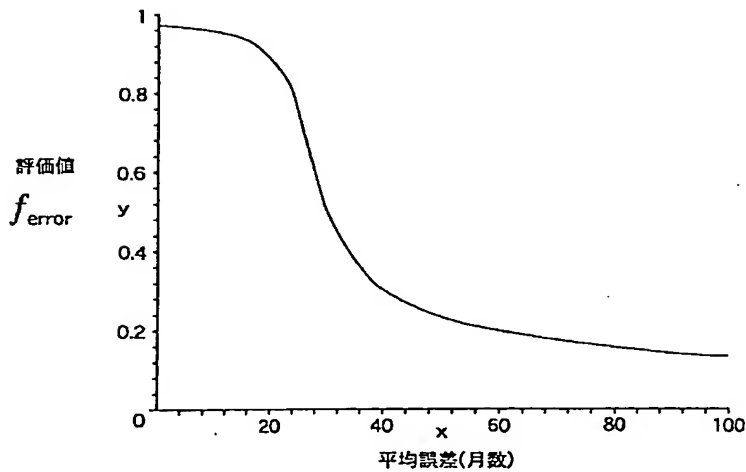
【図1】



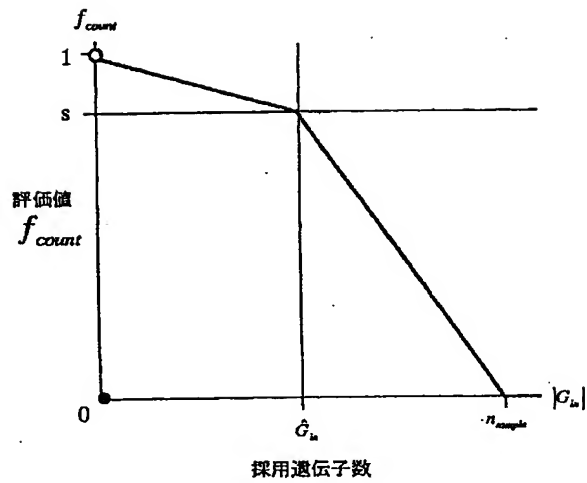
【図2】



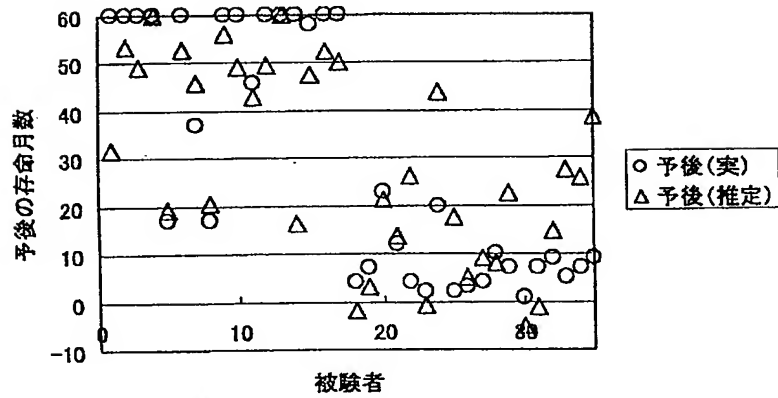
【図3】



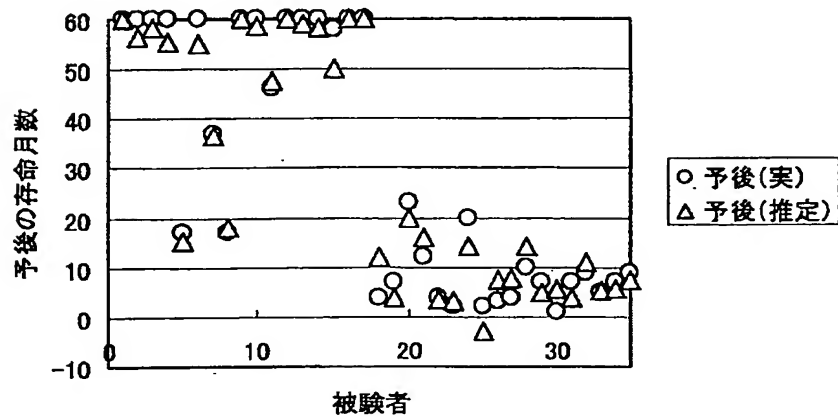
【図4】



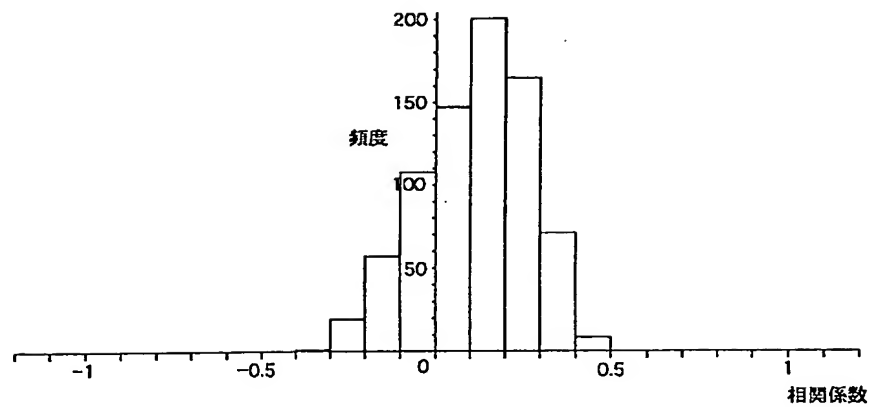
【図5】



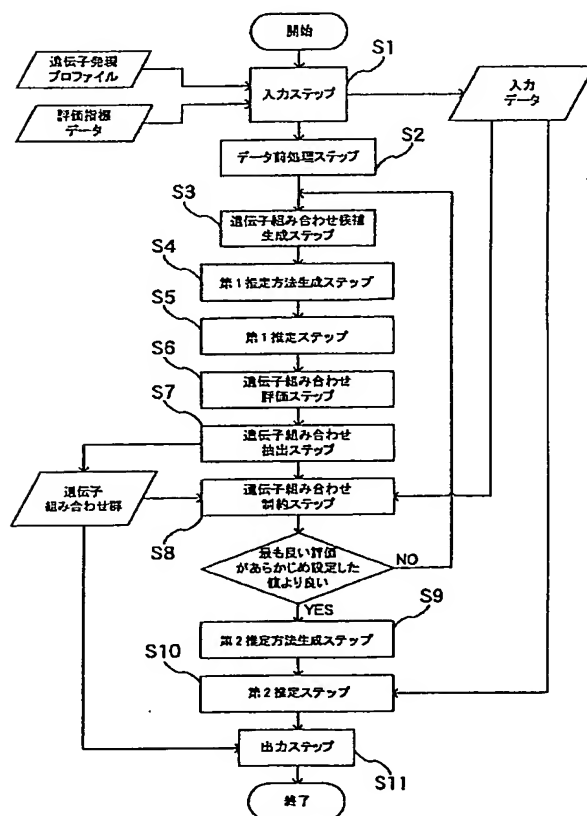
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

G 0 6 F 17/30

G 0 6 N 3/12

識別記号

1 7 0

F I

C 1 2 N 15/00

ターマード (参考)

Z N A A

F

(72)発明者 峰野 純一
滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 寶酒造
株式会社中央研究所内

(72)発明者 向井 博之
滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 寶酒造
株式会社中央研究所内

(72)発明者 浅田 起代蔵
滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 寶酒造
株式会社中央研究所内

(72)発明者 加藤 郁之進
滋賀県大津市瀬田三丁目4番1号 寶酒造
株式会社中央研究所内

(72)発明者 香川 芳範
兵庫県尼崎市塚口本町五丁目4番36号 三
菱スペース・ソフトウェア株式会社関西事
業部内

(72)発明者 谷嶋 成樹
兵庫県尼崎市塚口本町五丁目4番36号 三
菱スペース・ソフトウェア株式会社関西事
業部内

(72)発明者 永野 隆文
東京都千代田区丸の内二丁目2番3号 三
菱電機株式会社内

(72)発明者 山田 訓
東京都千代田区丸の内二丁目2番3号 三
菱電機株式会社内

Fターム(参考) 4B024 AA11 AA19 AA20 CA04 CA09
CA12 CA20 HA14
4B029 AA23 BB20 CC03 FA15
4B063 QA01 QA05 QA19 QQ02 QQ53
QR32 QR56 QR62 QR82 QS16
QS25 QS34 QS39
5B075 ND20 NK02 PR06 QM08 UU19